



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DEL PATRÓN REPRODUCTIVO EN ESPAÑA, 1996-2006:
EVOLUCIÓN Y TENDENCIA DE LA MORBI-MORTALIDAD MATERNA Y FETO-NEONATAL.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE FERTILITY PATTERN IN SPAIN,
1996-2006: EVOLUTION AND TREND OF THE MATERNAL AND FOETAL MORBI-MORTALITY.

Tesis Doctoral Presentada por:

Miguel Ángel Luque Fernández

Dirigida por:

Catedrática Prof^ª. Dra. **Aurora Bueno Cavanillas**,
Universidad de Granada, España.

Prof^ª. Dra. **Michèle Dramaix-Wilmet**,
Universidad Libre de Bruselas, Bélgica.

Prof. Dr. **Juan de Mata Donado Campos**,
Universidad Autónoma de Madrid, España.

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Miguel Ángel Luque Fernández
D.L.: GR 3454-2010
ISBN: 978-84-693-5379-0

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS:

Figura 1. Número medio de hijos por mujer en edad reproductiva en la Europa de los 27 países miembros, 2006.

Figura 2. Prevalencia de recién nacidos de madres de 35 ó más años en la Europa de los 15 países miembros, 1996-2006.

Figura 3. Modelo teórico de los efectos del cambio en el patrón reproductivo en España.

Figura 4. Evolución de la edad media materna al nacimiento del primer hijo en España, 1975-2005.

Figura 5. Modelo explicativo del efecto modificador del efecto de la prematuridad en la relación causal entre la edad materna avanzada y la mortalidad fetal tardía.

Figura 6. Evolución anual de la razón de tasas de la mortalidad fetal tardía en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Figura 7. Evolución anual de la razón de prevalencias de la prematuridad en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Figura 8. Evolución anual de la razón de prevalencias del bajo peso al nacer en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Figura 9. Tasas de fecundidad pronosticadas por el modelo lineal generalizado en función de la edad y el país de origen materno en España, 1996-2006.

Figura 10. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad de las mujeres de origen extranjero en España, 1996-2006.

Figura 11. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad de las mujeres españolas en España, 1996-2006.

Figura 12. Evolución del número absoluto de muertes maternas y de la razón de mortalidad materna en España, 1996-2006 (n: 148 muertes maternas)

Figura 13. Razón de mortalidad materna en función de la edad de las mujeres en España, 1996-2006 (n: 148 muertes maternas)

Figura 14. Razones estandarizadas de mortalidad materna a nivel provincial en España, 1999-2006 (n: 117 muertes maternas)

Figura 15: Riesgo relativos de mortalidad maternal en función de la comunidad autónoma ajustado por la edad y el país de origen de la madre en España, 1999-2006 (Muertes maternas, n: 133)

TABLAS:

Tabla 1. Tasa de mortalidad fetal tardía cruda y estandarizada (TME), tasa de fecundidad general (TFG) y prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer en España , 1996-2005.

Tabla 2. Tasas específicas de fecundidad, de mortalidad fetal tardía, razón de tasas y fracción etiológica debida a la Exposición en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Tabla 3. Tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna y la prematuridad en España, 1996-2005.

Tabla 4. Razón de prevalencias de la prematuridad y de bajo peso en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Tabla 5: Edad materna y multiplicidad en función del origen materno en España, 1996-2006 (n= 4.484.414)

Tabla 6: Análisis descriptivo del bajo peso al nacer en función del país de origen materno, España 1996-2006 (n= 4.484.414).

Tabla 7: Análisis comparado del riesgo de bajo peso al nacer en función del país de origen materno estratificado por la edad materna y la multiplicidad en España, 1996-2006 (n=4.484.414)

Tabla 8. Tasas de fecundidad general, razón de tasas e índice sintético de fecundidad en España, 1996-2006.

Tabla 9. Razón bruta y ajustada de las tasas de fecundidad de las mujeres de origen extranjero versus las mujeres españolas en España, 1996-2006.

Tabla 10. Razón de prevalencia de nacimientos de mujeres ≥ 35 años en la europa de los 15 países miembros, 2000-2005.

Tabla 11. Evolución de la razón estandarizada de mortalidad materna en España, 1996-2005 (n: 148 muertes maternas; 4.062.685 nacidos vivos)

Tabla 12. Razón de Mortalidad materna en función de la edad materna en España, 1996-2005 (n: 148 muertes maternas)

Tabla 13. Razones de mortalidad materna en función de las características socio-demográficas y las causas de muerte según el código de la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión en España, 2003-2004 (n: 41 muertes maternas; 896.472 nacidos vivos)

Tabla 14. Razones de mortalidad materna en función de la edad materna, el país de origen, la comunidad autónoma donde se produjo la defunción y la causa de muerte en España, 1999-2006 (n: 133 muertes maternas).

Tabla 15. Riesgo relativo de muerte materna ajustado por la edad y el país de origen materno en España, 1999-2006 (n: 133 muertes maternas)

Tabla 16. Riesgo de muerte materna en función de la edad y el país de origen materno en España, 1996-2006: Regresión logística condicional (n: 665; 133 paras de 1 caso por cada 4 controles)

ÍNDICE

1.	ABSTRACT	7
2.	INTRODUCCIÓN: La fecundidad, los resultados perinatales y el cambio del patrón reproductivo en España.....	16
2.1.	Los determinantes de la baja fecundidad y sus consecuencias en los resultados perinatales:	17
2.1.1.	El impacto de la inmigración en la fecundidad y en los resultados perinatales: El bajo peso al nacer.	19
2.2.	El efecto del cambio del patrón reproductivo en los resultados maternos:.....	20
2.3.	Modelo teórico del cambio del patrón reproductivo y objetivo general de estudio.....	22
2.4.	Objetivos específicos de la investigación.	27
2.4.1.	Relacionados con los resultados perinatales y la fecundidad:.....	27
2.4.2.	Relacionados con la mortalidad materna:.....	27
3.	METODOLOGIA	28
3.1.	Primer estudio observacional descriptivo de base poblacional: Primer y segundo objetivos de investigación.	29
3.2.	Segundo estudio observacional descriptivo de base poblacional: Tercer objetivo de investigación.....	33
3.3.	Tercer estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Cuarto objetivo de investigación.	35
3.4.	Cuarto estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Quinto, sexto y séptimo objetivos de investigación.....	37
3.5.	Quinto estudio ecológico de base poblacional: Octavo objetivo de investigación.....	40
3.6.	Sexto estudio observacional analítico de casos y controles apareados: Noveno objetivo de investigación.	43
4.	RESULTADOS:	45
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:	70
5.1.	La fecundidad y el país de origen materno: Diferentes patrones de fecundidad.	71
5.2.	Mortalidad fetal tardía, bajo peso y prematuridad en función de la edad materna:	74
5.3.	Bajo peso al nacer en función del país de origen materno:	76
5.4.	Evolución y tendencia de la mortalidad materna en España.....	79
5.5.	Desigualdades geográficas y sociales de la mortalidad materna en España.	82
5.6.	El riesgo de mortalidad materna en función del país de origen materno	85
5.7.	Conclusiones.....	100
6.	DISCUSSION AND CONCLUSIONS:	87
6.1.	Fertility and maternal country of origin: Different patterns of fertility.....	88
6.2.	Stillbirth rate, low birthweight and prematurity by maternal age.	90
6.3.	Low birthweight by maternal country of origin:	92
6.4.	Trend in maternal mortality in Spain	95
6.5.	Social and geographic inequalities in maternal mortality in Spain.....	98
6.6.	Maternal mortality risk by mother's country of origin.....	100
6.7.	Conclusions.....	100
7.	UTILIDAD Y APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS:	102
7.1.	Vigilancia epidemiológica de la reproducción en España.....	103
7.2.	Prevención de la morbi-mortalidad feto-neonatal asociada a la edad materna avanzada en España	103
7.3.	Sistema de vigilancia activo de la mortalidad materna en España.....	104
8.	RECOMMENDATIONS: Utility derived from results.....	106
8.1.	Epidemiological surveillance of human reproduction in Spain	107
8.2.	Prevention of feto-neonatal morbi-mortality associated with advanced maternal age in Spain	107
8.3.	Active surveillance system for maternal mortality in Spain	108
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
10.	DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS Y RESUMEN	132
11.	ANEXOS	142

Agradecimientos:

Académicos y profesionales:

A mis directores de tesis por su apoyo incondicional.

Familiares y personales:

Agradezco por su paciencia y cariño a mi hijo Antonio y a mi mujer Ariane, a mis padres Miguel y Francisca, a mis hermanos Inmaculada y Antonio, a mi tía Conchita y mis primos Francisco y Ana Isabel, y finalmente al resto de mi familia y amigos, en especial a Ignacio y Elena.



Facultad de Medicina
Avdº de Madrid, 11
18012 Granada, España
Tlf. (958) 243543/44
Fax (958) 246118

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**
Universidad de Granada

Dª Aurora Bueno Cavanillas, catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública
de la Universidad de Granada

CERTIFICA

Que la memoria presentada por **D. Miguel Angel Luque Fernández**, con el título **ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DEL PATRÓN REPRODUCTIVO EN ESPAÑA, 1996-2006: EVOLUCIÓN Y TENDENCIA DE LA MORBI-MORTALIDAD MATERNA Y FETO-NEONATAL**, ha sido realizada bajo mi dirección, y es expresión de la capacidad de trabajo y la formación investigadora de su autor, lo que le hace acreedor del título de doctor siempre que así lo considere el superior juicio del Tribunal.

Granada, a 30 abril de 2010

Fdº: Aurora Bueno Cavanillas
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Granada

FACULTÉ DE MÉDECINE
ÉCOLE DE SANTÉ PUBLIQUE

DÉPARTEMENT DE BIOSTATISTIQUE
DIRECTRICE: PROF. M. DRAMAIX-WILMET

ROUTE DE LENNIK 808, CP 598
B-1070 BRUXELLES - BELGIQUE
TÉL.: 32 (0)2 555 40 51 / 47
FAX : 32 (0)2 555 40 47
E-MAIL : labostat@ulb.ac.be

Bruxelles, le 30 avril 2010

Je soussignée, Michèle Dramaix-Wilmet, PhD, professeur et responsable du département de Biostatistique de l'Ecole de Santé Publique de l'Université Libre de Bruxelles, CERTIFIE :

que la thèse pour l'obtention le diplôme de Docteur en Santé Publique présentée par D. **Miguel Angel Fernández Luque** et intitulée:

« EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE FERTILITY PATTERN IN SPAIN, 1996-2006: EVOLUTION AND TREND OF THE MATERNAL AND FOETAL MORBI-MORTALITY »

a été faite sous ma codirection.

Cette thèse de doctorat reflète la capacité de travail et les compétences en matière de recherche de son auteur, ce qui sans aucun doute mérite le diplôme de doctorat après l'évaluation positive du jury.



Pr. M. Dramaix-Wilmet





D. Juan de Mata Donado Campos, Titulado Superior de Actividades Técnicas y Profesionales del Centro Nacional de Epidemiología y Profesor Asociado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICA: Que la memoria presentada por **D. Miguel Angel Luque Fernández**, con el título **ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DEL PATRÓN REPRODUCTIVO EN ESPAÑA, 1996-2006: EVOLUCIÓN Y TENDENCIA DE LA MORBI-MORTALIDAD MATERNA Y FETO-NEONATAL**, ha sido realizada bajo mi dirección, y es expresión de la capacidad de trabajo y la formación investigadora de su autor, lo que le hace acreedor del título de doctor siempre que así lo considere el superior juicio del Tribunal.

Y para que así conste, lo firmo en Madrid, a treinta de abril de dos mil diez

Manuscritos basados en esta tesis (Per reviewed articles):

1. Miguel Ángel Luque Fernández. **Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005].** Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403 **(En anexo 1)**
2. Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. **Differences in the reproductive pattern and low birthweight by maternal country of origin in Spain, 1996-2006.** European Journal of Public Health. Accepted in December 2009. **(En anexo 2)**
3. Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. **Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women.** Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67–71. **(En anexo 3)**
4. Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michele Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. **Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005.** Journal of Epidemiology and Community Health 2009; 63:433-438. **(En anexo 4)**
5. Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. **Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999-2006.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. January 2010. **(En anexo 5)**
6. Miguel Ángel Luque Fernández, Ignacio Gutiérrez Garitano, Aurora Bueno Cavanillas. **Increased risk of maternal deaths associated with foreign origin in Spain: A population based case-control study.** European Journal of Public Health. Accepted in December 2009. **(En anexo 6)**

1. ABSTRACT

Introduction:

In the last third of the twentieth century a change occurred in reproductive patterns in Spain, characterized mainly by a sharp decline in birth rates and an increase in maternal age at first pregnancy. In 2006, with an average 1.3 children per woman of reproductive age, Spain was ranked among the countries with the lowest fertility rates in the world, just above Ukraine and Greece. However, despite this low fertility rate, the number of pregnancies in women over 35 years of age has increased steadily in the last twenty years, accounting for 21.2% of births in 2006.

Several authors have found increases in fertility among women over 35 to be associated with increased maternal and fetal morbi-mortality. Maternal mortality is considered a preventable cause of death that is strongly correlated with the quality of the care system and the socio-economic status of women. Several international studies have shown that immigrant mothers in developed countries show worse obstetric and perinatal outcomes than indigenous mothers

Although these changes in reproductive patterns in Spain are documented, little is known about their impact on obstetric and perinatal outcomes. Therefore, the overall objective of this thesis was to analyze the impact of changes in reproductive patterns in terms of maternal and fetal-neonatal morbi-mortality in Spain during the period of 1996-2006. The specific objectives were as follows:

Specific objectives related to perinatal and fertility outcomes:

1. To describe and analyze trends in fertility, fetal mortality rate, prematurity and prevalence of low birthweight in Spain during 1996-2005.
2. To analyze the association between advanced maternal age and fertility, fetal mortality rate, prematurity and low birthweight in Spain during 1996-2005.

3. To analyze the risk of low birthweight according to the country of origin of the mother during 1996-2006 in Spain.
4. To determine fertility trends in Spain and whether women's specific fertility rates differed by age and country of origin during the period of 1996-2006.
5. To compare the prevalence of births among mothers over 35 years of age by country of origin in Europe, including Spain, during 2000-2005.

Specific objectives related to maternal mortality:

6. To analyze maternal mortality ratios in Spain during 1996-2005.
7. To describe causes of maternal death according to the International Code of Classification of Diseases, tenth version, and related socio-demographic factors.
8. To compare maternal mortality risk by political administrative region in Spain and by mother's country of origin during 1999-2006 at an ecological level (with aggregated data).
9. To analyze the risk of maternal mortality by mother's country of origin during 1999-2006 in Spain at an individual level (with individual data).

Methods:

Six studies were developed to answer the specific research objectives described above: two population-based observational studies, three ecological studies including two analyses of trends and one observational study, and an observational population-based case-control study. The methods used in each of these studies were as follows:

First study: A population-based observational study.

This study addresses the first two research objectives. The association of low birthweight, prematurity and stillbirth with maternal age was analyzed using a binomial probability distribution based on contingency tables. Prevalence ratios and risk ratios

were presented as measures of association with their respective 95% confidence intervals. The risk of stillbirth adjusted by age and prematurity was analyzed using Poisson regression models.

Second study: A population-based observational study.

This study addresses the third specific research objective and describes the prevalence of low birthweight, pregnancies in women over 35 years of age and multiple pregnancies by mother's country of origin. A logistic regression model was used to analyze the probability of low birthweight by mother's country of origin, and odds ratios were presented as measures of association with their respective 95% confidence intervals.

Third study: A population-based ecological study of trends.

To address the fourth specific research objective, this ecological study of trends compared fertility rates by mother's country of origin using a direct standardization method. The fertility rates of foreign women versus Spanish women, adjusted by maternal age and study period, were compared using a generalized linear model under the assumption of a Poisson distribution. A trend analysis of fertility rates during the study period by mother's age and country of origin was presented using time plots and linear regression models.

Fourth study: A population-based ecological study of trends.

This study provides answers to the fifth, sixth and seventh specific objectives. Trends in maternal mortality rates were analyzed using Poisson regression models adjusted for age and study period. A descriptive analysis of basic socio-demographic factors associated with maternal mortality was developed for the years with a significant excess of maternal deaths.

Fifth study: A population-based descriptive ecological study.

To address the eighth research objective, maternal mortality rates by province, autonomous region and mother's country of origin were calculated for the period of 1999 to 2006. To compare maternal mortality by province, standardized mortality ratios were calculated using an indirect standardization method. The risk of maternal death by autonomous region, age and mother's country of origin was calculated using a Poisson regression.

Sixth study: A population-based matched case-control study.

This study addresses the last research objective. Maternal death by mother's country of origin was analyzed using a matched case-control study. Each case of maternal death during 1999-2006 was matched with four mothers who had given birth during the same year that the case occurred.

Results:

Rates of fertility and stillbirth increased among women over 35 years of age, especially in women aged over 45 years. The risk of stillbirth was 2.7 times higher among women older than 45 (rate ratio, 2.7, 95% CI = 1.8-3), with an etiological fraction of exposure of 69% (95% CI = 55.2-78.6). The prevalence rates for prematurity and low birthweight were three times higher among women over 45 years of age, with relative risks of 2.9 (95% CI = 2.7-3.1) for prematurity and 3.1 (95% CI = 2.9-3.3) for low birthweight.

The probability of low birthweight among European mothers (including Spanish women) by country of origin was associated with the combination of increased maternal age and multiple pregnancies, whereas among foreign mothers low birthweight occurred

in all age groups and with both single and multiple births. With an odds ratio of 2.34 (95% CI = 1.2-4.8), Romanian mothers had the highest probability of low birthweight during the study period.

Analysis of fertility trends in Spain showed that foreign women had more children and at younger ages than Spanish women during 1996-2006 (fertility rate: 2.0 vs. 1.2). Fertility among Spanish women increased especially in women over 35 years of age, whereas among foreign women fertility was higher in women younger than 35 and markedly higher among women under 19, who had a fertility rate ratio of 6.00 (95% CI = 2.6-13.9).

At an ecological or aggregated level, maternal mortality was 30% higher in 2005 compared to 1996, with an age-adjusted mortality ratio adjusted of 1.3 (95% CI = 1.1-1.6). Maternal mortality risk was three times higher among mothers over 35 years of age, who had a risk ratio of 2.90 (95% CI = 2.01-4.06). Mothers from the sub-Saharan region presented the highest maternal mortality ratio. When data were analyzed by maternal origin and age, foreign mothers presented a 67% higher risk of maternal death, with a risk ratio of 1.67 (95% CI = 1.2-2.3). Similarly, two Spanish regions showed a significant excess of maternal deaths: Andalusia, with a risk ratio of 1.84 (95% CI = 1.3-2.6) and Asturias, with a risk ratio of 2.78 (95% CI = 1.2-6.2). Finally, individual-level risk analysis of maternal death by age showed an 87% higher risk of maternal death among foreign mothers compared to Spanish mothers.

Discussion and conclusion:

The strong association highlighted between worse perinatal outcomes and maternal age is closely linked to the change in reproductive patterns that has occurred in Spain in recent years. The high prevalence of pregnancies among women over 35, one of the highest in Europe, is the result of the difficulty in reconciling family and work life. Assisted

reproductive techniques have addressed the problems of fertility associated with delay in childbearing. However, the association between advanced maternal age and increased risk of feto-neonatal morbi-mortality, which is stronger among women older than 45, is linked to the increased fertility rate among women over 35 years of age. Therefore, one should ask what impact assisted reproductive techniques have had on increases in fertility in these age groups and whether, independently of any other factor, they increase the risk of feto-neonatal morbi-mortality. In this regard, a recent systematic review of the literature published in "The Lancet" and three meta-analyses found an increased risk of feto-neonatal morbi-mortality for children born through assisted reproductive techniques. In any case, further studies are required in the field of perinatal epidemiology to analyze the impact of these techniques on maternal morbidity and feto-neonatal morbi-mortality.

Changes in reproductive patterns were associated with advanced maternal age, stillbirth, prematurity and low birthweight during the period of 1996-2006. Furthermore, these changes were also characterized by differences in fertility and prevalence of low birthweight by maternal country of origin. The risk of low birthweight was higher among children of foreign women in all age groups, whereas among Spanish mothers, low birthweight could be explained by the combination of advanced maternal age and multiple pregnancies. Fertility among foreign women was higher than among Spanish women and this difference was greater among women under 19 years of age. Differences in fertility between foreign and Spanish women could be associated with specific social and cultural differences.

Maternal mortality trends also exhibited a change, characterized by increased maternal deaths associated with advanced maternal age. Furthermore, there were confirmed inequalities in mortality risk between regions of maternal origin. This pattern justifies the need for more intense surveillance and research of maternal deaths, to prevent this phenomenon. Geographical inequalities, as well as inequalities based on maternal origin, should suffice to implement a system of active surveillance of maternal

deaths in Spain. Routine performance audits for every death and qualitative surveys for deep analysis of the determinants surrounding maternal deaths may be measures of unquestionable value to understand and prevent maternal mortality.

Conclusions:

1. During 1996-2006 the fertility pattern of foreign women was markedly different from that of Spanish women. Foreign women had more children and at younger ages. The observed increase in the fertility of Spanish women is primarily due to increased fertility among women over 35. The pattern of fertility among foreign women compared to that of Spanish women is characterized mainly by higher fertility, which was especially pronounced for the group of women under 19 years of age.
2. During the period 1996-2005 the significant fertility increase in women over 35 is associated with a marked increase in feto-neonatal morbi-mortality. In terms of public health impact, advanced maternal age has a high etiological fraction in stillbirth and is narrowly associated with a high prevalence of prematurity and low birthweight. This situation results in an increase of economic resources needed to provide health care due to increased feto-neonatal morbi-mortality in Spain.
3. During the period 1996-2006 mothers born outside the EU15 in Spain had higher odds of having low-birthweight infants and a higher prevalence of pregnancies in adolescence; moreover, certain EU15 mothers, including Spanish women, were found to have a higher prevalence of multiplicity and pregnancy at advanced ages.
4. During the period 1996-2006 a change in the maternal mortality pattern happened, marked by a rising trend, an increased risk at advanced maternal ages plus socio-geographical inequalities. In Spain, foreign women had higher risk of maternal death.

Recommendations:

Establishment of a surveillance system based on perinatal outcomes with a special focus on the outcomes of assisted reproduction techniques. This system should go beyond retrospective assessment of the quality of centers performing assisted reproductive techniques, but it would be advisable to conduct a prospective longitudinal follow-up based on a birth cohort. Central and regional epidemiological surveillance services should play a more active role in the surveillance of perinatal and maternal reproductive outcomes in Spain.

Adaptation of health services and preventive activities to the current cultural diversity of Spain. The variety of origins of mothers who make use of state health resources demands new strategies for the cultural adaptation of preventive messages and health promotion activities. Specific cultural factors and differences in reproductive patterns by mother's country of origin, as well as the high prevalence of teenage pregnancies among foreign women, require a new preventive approach.

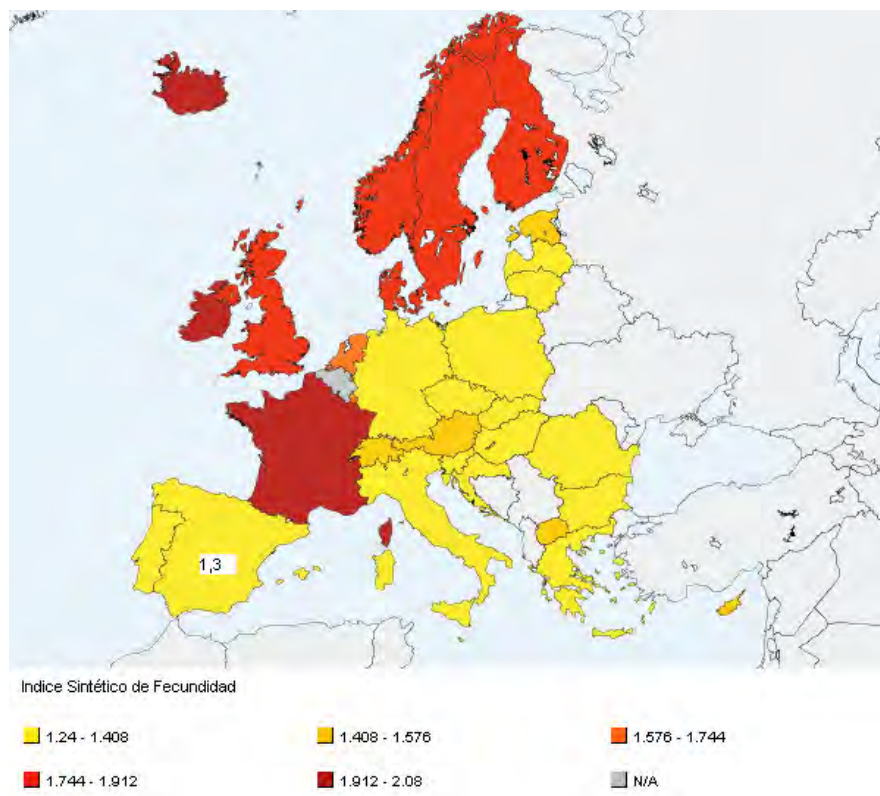
Lastly, the establishment of an active surveillance system for maternal mortality based on records as well as audits of maternal deaths and qualitative surveys of factors surrounding maternal deaths.

2. INTRODUCCIÓN: La fecundidad, los resultados perinatales y el cambio del patrón reproductivo en España.

2.1. Los determinantes de la baja fecundidad y sus consecuencias en los resultados perinatales.

En la década de los 80 España inició un progresivo e importante descenso de la natalidad. En 1996 con 1,1 hijos de media por mujer en edad reproductiva, España se situaba en el grupo de países con el índice sintético de fecundidad más bajo del mundo. A partir de 1996 el índice sintético de fecundidad comenzó a experimentar un ligero aumento hasta alcanzar 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva en el año 2006 (figura 1) [1, 2]

Figura 1. Número medio de hijos por mujer en edad reproductiva (Índice Sintético de Fecundidad) en la Europa de los 27, 2006.



Fuente: Oficina de estadística de Europa (Eurostat). Elaboración propia.

El descenso de la fecundidad descrito se produjo sobre todo en mujeres menores de 35 años, mientras que durante los últimos 20 años el número de embarazos y partos de

mujeres de más de 35 años no ha dejado de aumentar. Es así como durante el año 2006 éstos representaban el 21,2% del total de los partos en España. [1, 3, 4]

Los determinantes sociales de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en nuestra sociedad durante el último tercio del siglo XX. [3-5] La incompatibilidad de la conciliación entre la vida familiar y laboral, la ausencia durante años de políticas protectoras de la maternidad o la progresiva medicalización del embarazo y parto, se han postulado como determinantes del descenso de la natalidad y del aumento de la edad media materna para el primer embarazo. [5] Las técnicas de reproducción asistida comenzaron a desarrollarse en España en la década de los 70. En 1984 nació el primer niño de fecundación in vitro. [6] La probabilidad de conseguir un embarazo disminuye con la edad y a partir de los 35 años esta disminución se hace significativamente más marcada. [7, 8] Las técnicas de reproducción asistida, entre otras indicaciones, están utilizándose en los casos de disminución de la fertilidad debida a la edad materna avanzada. Por lo tanto, están contribuyendo al aumento de embarazos en mujeres mayores de 35 años. En los países desarrollados, se estima que alrededor el 5% de los nacimientos son fruto de la reproducción asistida. [9] En España, actualmente se desconoce el número exacto de niños nacidos mediante éstas técnicas. La ley 14/06, donde cabe destacar la creación del “Registro de Actividad” de los centros de reproducción asistida, nos abre la posibilidad de controlar en un futuro éste estadístico. [10] Son muchos los estudios a nivel internacional que han puesto de manifiesto la asociación entre la edad materna avanzada y el aumento de la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer. [11-21] Sin embargo, en España no existen evaluaciones recientes, por lo tanto se justifica la necesidad de describir la evolución de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como su asociación con la edad materna avanzada durante el período 1996-2005.

2.1.1. El impacto de la inmigración en la fecundidad y en los resultados perinatales: El bajo peso al nacer.

En los últimos diez años España ha experimentado un importante cambio demográfico como consecuencia de la incorporación a la población del país de importantes efectivos de personas de origen extranjero. En poco más de una década la población ha crecido un 13% pasando de 40 millones de habitantes en 1996 a 46 en 2007. De estos 6 millones de habitantes, el 86% (5,2 millones) han sido ciudadanos de nacionalidad extranjera (2,1 millones originarios de países de la Unión Europea). [1, 22-24] En 2007 el 24% de la población extranjera residente en España eran mujeres en edad fértil (15 a 49 años). [1, 22-24]

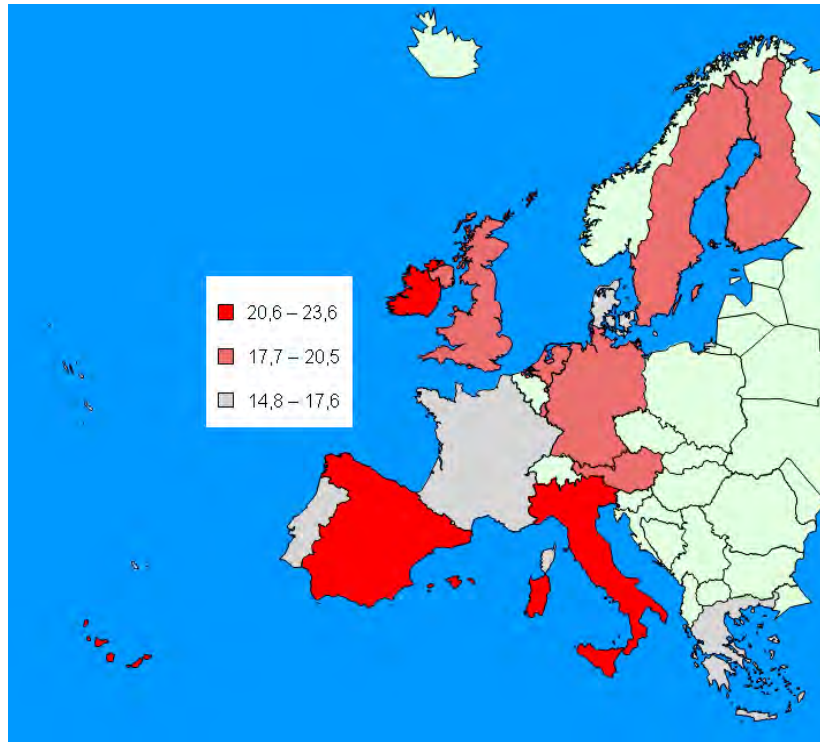
Otro importante aspecto relacionado con este proceso de cambio demográfico y social es el ligero aumento de la fecundidad experimentado en España. En 2007 se alcanzó la cifra de 1,4 hijos de media por mujer en edad reproductiva. [1] A pesar de este aumento, todavía seguimos manteniendo un nivel por debajo del reemplazo poblacional (2,1 hijos de media por mujer). [25] Si bien es cierto que en el ámbito de la salud pública existen diferentes publicaciones que asocian el incremento de la fecundidad a la incorporación de los hijos nacidos en España de madre extranjera, éstos utilizan datos referidos a comunidades autónomas en particular y no realizan un análisis comparado de la fecundidad de mujeres extranjeras frente a las españolas. [3, 26-37] Si existen análisis comparados puramente demográficos sin vínculos a las ciencias de la salud en general y a la salud pública en particular. [4] Por consiguiente se justifica la necesidad de conocer mediante un análisis epidemiológico comparado la evolución y tendencia de la fecundidad en España, así como de averiguar si las tasas específicas de fecundidad durante 1996-2006 difieren en función de la edad y el país de origen de las madres.

Como anteriormente se indicaba, este proceso de cambio demográfico y social relacionado con el fenómeno migratorio de los últimos años en España, ha provocado un ligero aumento de la fecundidad asociado a los nacimientos de niños de madre

extranjera. [26, 30, 38] Diferentes estudios a nivel internacional han puesto de manifiesto los peores resultados perinatales y de salud reproductiva en los países desarrollados para las mujeres inmigrantes, en concreto una mayor prevalencia de embarazos en madres adolescentes, de prematuridad y de bajo peso al nacer. [39-59] Sin embargo, en España son pocos los estudios realizados al respecto desde una perspectiva comparada, y los resultados son contradictorios y referidos a datos regionales. [27-29, 60] Las mujeres originarias de países relacionadas con la inmigración económica, al llegar al país de acogida se ven sometidas a un proceso adaptativo y de cambios que pueden generar estrés, dificultades de adaptación y de acceso a los recursos asistenciales sanitarios. [48, 61, 62] En este sentido, y dadas las características del fenómeno migratorio en España, reciente e intensivo, se justifica la necesidad de realizar un análisis comparado del riesgo de bajo peso al nacer en función del país origen de la madre para el período 1996-2006.

2.2. El efecto del cambio del patrón reproductivo en los resultados maternos: La mortalidad materna, evolución, tendencia, caracterización geográfica y diferencias en función del origen materno.

Como anteriormente se citaba, en 2006, con 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva, España se situaba en el grupo de países con el índice sintético de fecundidad más bajo del mundo. [1, 2] Sin embargo, en los últimos veinte años, a pesar de la baja fecundidad, el número de embarazos en mujeres mayores de 35 años ha ido aumentando progresivamente. [1, 3, 4] Este importante aumento de la fecundidad en mujeres mayores de 35 años, se acompaña de una mayor morbi-mortalidad feto-neonatal, muy marcada a partir de los 40 años. [11, 63, 64] (Figura 2)

Figura 2. Prevalencia de recién nacidos de madres de 35 ó más años en la Europa de los 15, 1996-2006.

Fuente: Oficina de estadística de Europa (Eurostat). Elaboración propia.

De igual forma, el retraso de la maternidad y el progresivo aumento de la edad materna en el momento del parto, se ha asociado a un mayor riesgo de muerte materna y con un aumento del riesgo de sufrir una cesárea durante el proceso del parto. [65-70] La mortalidad materna es considerada en los países desarrollados como una causa evitable de muerte, fuertemente relacionada con la calidad asistencial del sistema sanitario, y con factores económicos y sociales. [71-76] La calidad de la asistencia sanitaria y los cuidados brindados a las mujeres embarazadas son elementos que pueden explicar las diferencias regionales de mortalidad materna. [76-79]

Durante 1930 hasta 1980, la mortalidad materna registró un claro declive en la mayoría de los países europeos, permaneciendo estable durante los años siguientes. [80-82] En España, un estudio de la evolución de la mortalidad materna para el período 1980-1992, mostró una estabilización de la tasa de mortalidad materna, sin embargo, los autores de éste estudio predijeron un aumento de la misma para el inicio del siglo XXI

asociado a la edad materna avanzada y el retraso de la maternidad. [83] Otros autores también pronosticaron este aumento en Francia y el Reino Unido para el año 2005. [84]

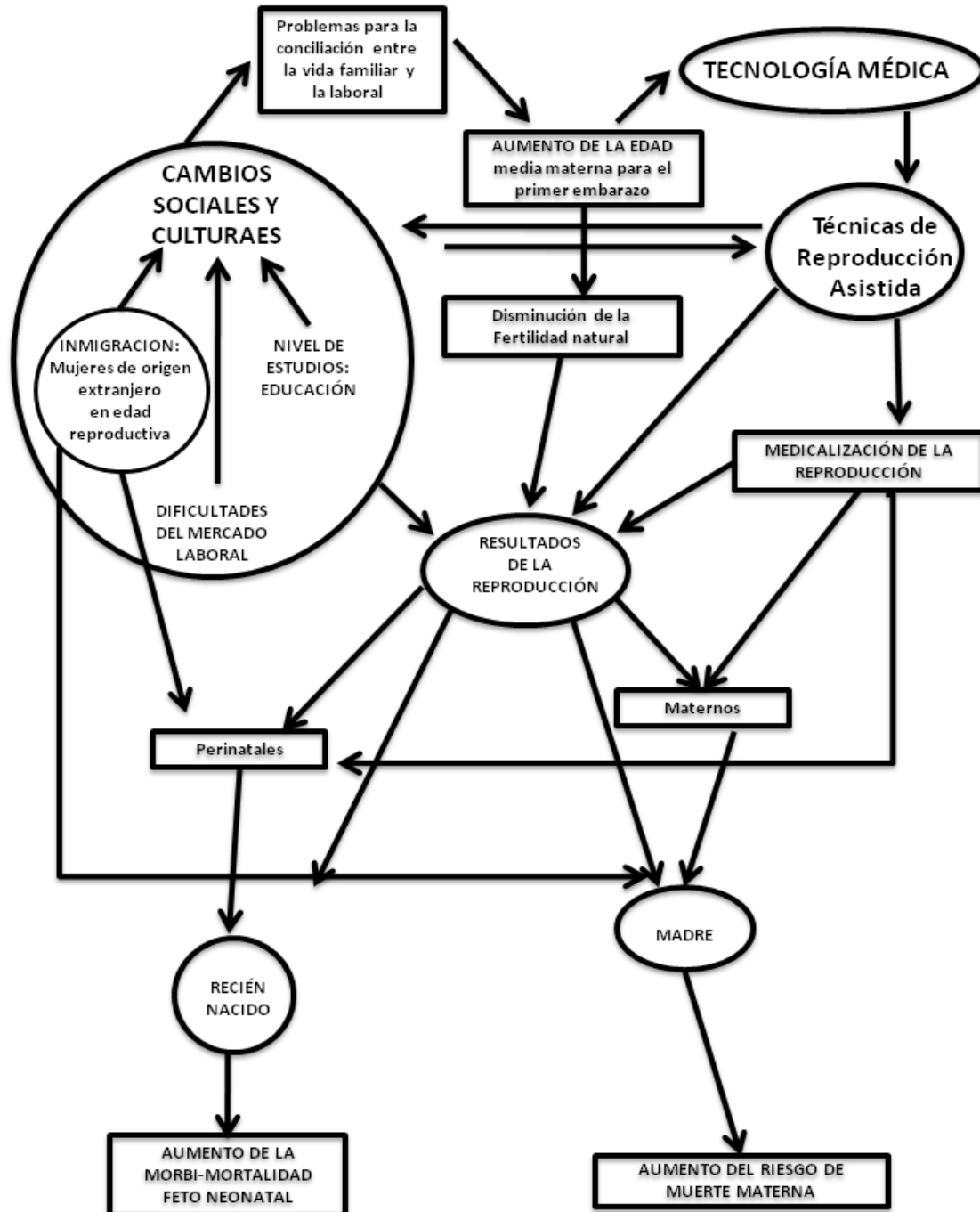
Conociendo la importancia de la edad avanzada como factor relacionado con peores resultados de morbi-mortalidad materna, no existen análisis comparados de la prevalencia de embarazos en mujeres de 35 y más años en España con respecto a otros países de Europa. Además, se requiere reevaluar la evolución y tendencia de la mortalidad materna en España durante los diez últimos años, así como el impacto que la edad avanzada pudiera tener sobre ésta.

Un reciente estudio ecológico ha puesto de manifiesto mayores razones de mortalidad materna en mujeres de origen extranjero en España. Además identificaba un clúster de mortalidad materna durante el período 2003-2004 en una provincia española. [85] Este cambio en el patrón de la mortalidad materna detectado por este estudio ha sido asociado al incremento de los embarazos de madres en edades avanzadas y al mayor riesgo de mortalidad de las madres originarias de países relacionados con la inmigración. Diferentes estudios han identificado a las madres de edad avanzada e inmigrantes como grupos de riesgo para la mortalidad materna. [79, 86-88] Por lo tanto, se justifica la necesidad de confirmar el mayor riesgo de mortalidad de las madres de origen extranjero frente a las madres españolas desde una aproximación al riesgo a nivel individual mediante el diseño de un estudio epidemiológico observacional analítico. De igual forma, se justifica la necesidad de confirmar la presencia de desigualdades geográficas de mortalidad materna a nivel de comunidades autónomas y/o provincias en España.

2.3. Modelo teórico del cambio del patrón reproductivo y objetivo general de estudio.

La representación gráfica del modelo teórico que esta tesis pretende dilucidar es la siguiente (figura 3):

Figura 3. Modelo teórico de los efectos del cambio en el patrón reproductivo en España.

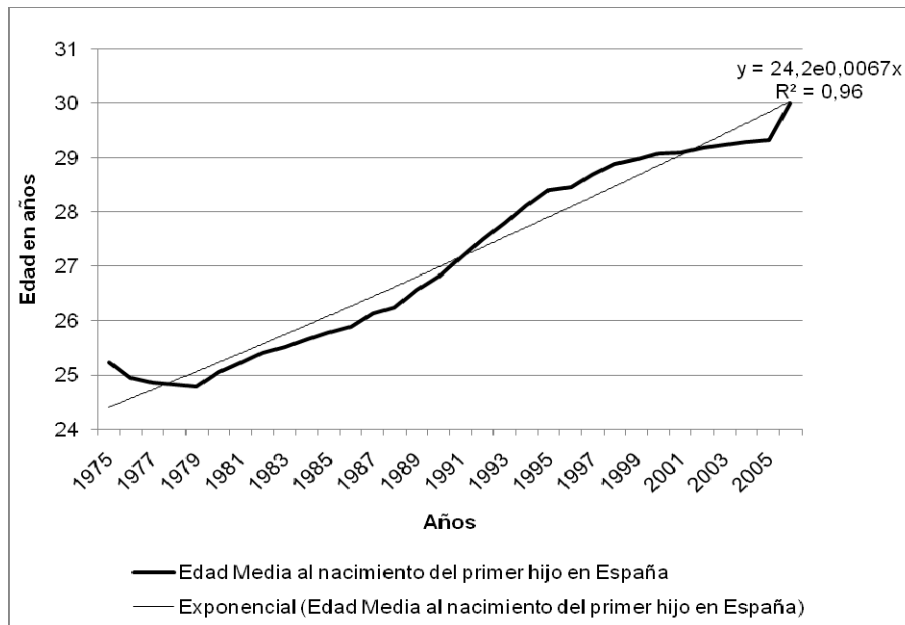


En efecto, los cambios sociales, culturales y demográficos que España ha afrontado y afronta, han originado que la edad media de las mujeres en su primer embarazo se

retrase considerablemente. España ha tenido la reducción más acelerada en fecundidad de todos los países europeos durante los últimos 25 años. Una revisión histórica del número medio de hijos por mujer en edad reproductiva, índice Sintético de Fecundidad (ISF), nos muestra como pasamos de un ISF de 2,8 en 1970, a 2,2 en 1980 y 1,2 en 1994. [1]

Según la oficina estadística de la Comisión Europea (Eurostat), la edad media de las madres en España al nacimiento del primer hijo en 2006 se situaba alrededor de los 31 años lo que representaba la edad más elevada de la Europa de los 15. [89] En apenas 30 años la edad media de las madres al nacimiento del primer hijo ha aumentado un 24%, pasando de 25 años de media en 1975 a 31 años en 2006. [1] (figura 4)

Figura 4. Evolución de la edad media materna al nacimiento del primer hijo en España, 1975-2005.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Elaboración propia.

Este rápido aumento se debe a la mejora de la calidad de vida y la educación, al aumento del uso de anticonceptivos, y a los cambios sociales y culturales. El empleo de las mujeres ha aumentado, y los hijos desempleados o en periodo de estudio permanecen en casa durante períodos más largos antes de independizarse. La mayoría de las mujeres

españolas tienen ahora su primer niño entre los 30 y 39 años. El patrón de la fecundidad en España ha cambiado y es diferente al de otros países de Europa. [5] Pero además, en los últimos diez años España ha experimentado un importante cambio demográfico como consecuencia de la incorporación a la población del país de importantes efectivos de personas de origen extranjero. En poco más de una década la población ha crecido un 13%, pasando de 40 millones de habitantes en 1996 a 46 en 2007. [1, 22-24]

Este cambio demográfico ha provocado un ligero aumento de la fecundidad asociado a los nacimientos de niños de madre de nacionalidad extranjera. [26, 30, 38] En este sentido, para la evaluación de los resultados perinatales en España, hay que tener en cuenta que diferentes estudios a nivel internacional han puesto de manifiesto que los resultados perinatales y de salud reproductiva de las mujeres de nacionalidades relacionadas con la inmigración en los países desarrollados son peores que los de las madres autóctonas. En concreto se observaron, una mayor prevalencia de embarazos en madres adolescentes, de prematuridad y de bajo peso al nacer. [39-59]

Ya en la década de los 90, los demógrafos pronosticaron aumentos de la fecundidad en España por lo menos hasta el año 2005, cuando las mujeres nacidas durante el “Baby-Boom” español de la década de los 60 alcanzaran la edad de procrear. [90] Pero sin embargo, estos pronósticos no tuvieron en cuenta el impacto de la inmigración que durante los diez últimos años se ha producido en España. Durante el año 2008 hubo 518.967 nacimientos, 26.440 más que los registrados en el año 2007. Del total de nacimientos en 2008, uno de cada cinco fue de madres extranjeras (20,7%). El número total de nacimientos de madres extranjeras alcanzó los 107.475, con un aumento del 15% respecto al año anterior. Las mujeres con nacionalidad marroquí fueron las que más hijos tuvieron, con el 23,5% del total de nacimientos de madres extranjeras.

Ahora bien, cabe esperar que el fin al tope máximo de fecundidad pronosticado por los demógrafos se produzca a lo largo de 2010, motivado por la coyuntura económica de crisis y el subsiguiente freno del saldo migratorio positivo vivido durante los últimos años.

Por lo tanto, este ligero aumento de la fecundidad debido a la contribución reproductiva en términos de natalidad de las mujeres de origen extranjero en edad fértil es muy probable que se estabilice. Por consiguiente, el envejecimiento poblacional español continua siendo una preocupación estratégica para el futuro del país. [91]

A pesar de la baja fecundidad en España, en los últimos veinte años el número de embarazos en mujeres de edades avanzadas ha ido aumentando progresivamente, mientras que ha ocurrido lo contrario para las mujeres menores de 35 años. [1, 3, 4] Este importante aumento de la fecundidad a edades avanzadas ha sido reforzado por el desarrollo de la tecnología médica durante los últimos veinticinco años. Las técnicas de diagnóstico prenatal (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, marcadores bioquímicos, etc.), así como las técnicas de reproducción asistida, han podido contribuir de manera remarcable al aumento de la edad materna y del número de embarazos en mujeres a edades avanzadas. Las técnicas de reproducción asistida son la respuesta que la tecnología médica ha brindado a los problemas de subfertilidad de parejas en edades avanzadas en busca de descendencia. La probabilidad de conseguir un embarazo disminuye con la edad, siendo a partir de los 35 años cuando esta disminución se hace significativamente más marcada. [7, 8] En los países desarrollados se estima que alrededor el 2% de los nacimientos son debidos a la reproducción asistida. [9]

En cualquier caso, todos los factores determinantes del cambio del patrón reproductivo que España ha experimentado durante los últimos años necesitan ser evaluados en términos de resultados de morbi-mortalidad fetal y materna. Por lo tanto, el objetivo general que pretende estudiar esta tesis por artículos es el impacto que el cambio del patrón reproductivo ha podido ocasionar sobre la morbi-mortalidad materna y feto-neonatal durante el periodo 1996-2006 en España.

2.4. Objetivos específicos de la investigación.

2.4.1. Relacionados con los resultados perinatales y la fecundidad:

1. Describir y analizar la tendencia de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer durante el período 1996-2005 en España.
2. Analizar la asociación entre la edad materna avanzada y la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso durante el período 1996-2005 en España.
3. Comparar el riesgo de bajo peso al nacer en función del país de origen de la madre durante el período 1996-2006 en España.
4. Comparar la evolución de la fecundidad de las madres originarias de países extranjeros frente a españolas durante el período 1996-2006.

2.4.2. Relacionados con la mortalidad materna:

5. Comparar la prevalencia de partos de madres de 35 y más años de España frente a los países de la Europa de los 15, durante los años 2000-2005.
6. Analizar la tendencia de la razón de mortalidad materna durante la década 1996-2005 en España.
7. Describir las causas de muerte materna según el código de Clasificación Internacional de Enfermedades (en su décima versión) de los años con un exceso significativo de mortalidad materna, así como los factores socio-demográficos asociados con las mismas.
8. Comparar el riesgo de mortalidad materna a nivel ecológico en función de la región geográfica y el país de origen de la madre durante el período 1999-2006 en España.
9. Analizar el riesgo individual de muerte materna en función del país de origen de la madre durante el período 1999-2006 en España.

3. METODOLOGIA

Para dar respuesta a los objetivos de investigación anteriormente enumerados se han realizado seis estudios con diferentes aproximaciones metodológicas. Dos estudios observacionales descriptivos de base poblacional, tres estudios ecológicos, dos de ellos de tendencias, y finalmente un estudio observacional analítico de casos y controles de base poblacional. A continuación se describe la metodología de investigación y de análisis que se ha empleado en cada uno de los estudios con el objetivo de dar respuesta a los objetivos de investigación anteriormente descritos.

3.1. Primer estudio observacional descriptivo de base poblacional: Primer y segundo objetivos de investigación.

Para dar respuesta a los dos primeros objetivos de la investigación, se diseñó un estudio observacional descriptivo de base poblacional.

La población del Estudio estuvo representada por los recién nacidos de las mujeres residentes en España durante el período 1996-2005.

Los datos de este estudio fueron obtenidos a partir de las estadísticas de la base de datos del Movimiento Natural de la Población, y del Padrón Municipal de habitantes del Instituto Nacional de Estadística de España. [1, 22, 23] A nivel agregado se obtuvo el número total de recién nacidos vivos y muertos, así como el número de mujeres de 15 a 49 años (edad reproductiva) durante el período en estudio. A nivel individual a través de los ficheros de datos en formato ASCII se obtuvieron el peso al nacer, las semanas de gestación en el momento del parto y la edad materna para todos los recién nacidos en España durante el período 1996-2005.

Las tasas de fecundidad general y específica por edad, así como la tasa de mortalidad fetal tardía fueron calculadas como a continuación se muestra [47, 92]:

Tasa de Fecundidad General (TFG), expresada por cada 1000 nacidos vivos.

$$TFG = \frac{\sum \text{NacidosVivos}}{\sum \text{Mujeres : 15 - 49 años}} \times 1000$$

Tasas de Fecundidad Específica por grupos de edad, expresada por cada 1000 nacidos vivos.

$$TFE = \frac{\sum \text{NacidosVivos - de - madres - de - " X " años}}{\sum \text{Mujeres : De - " X " - años - de - edad}} \times 1000$$

Tasa de Mortalidad Fetal Tardía, expresada por cada 1000 nacimientos.

$$TMFT = \frac{\sum \text{MuertesFetales}}{\sum \text{NacidosVivos - y - Muertos}} \times 1000$$

Desde 1975 el Instituto Nacional de Estadística entiende por “muerte fetal tardía” todo feto muerto con seis o más meses de gestación antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre. De igual forma, la prematuridad es definida como el recién nacido de menos de 37 semanas de gestación, y el bajo peso como el recién nacido de menos de 2500 gramos. [23]

La prematuridad y bajo peso, fueron calculadas como proporciones en las que el numerador lo componían el total de recién nacidos de bajo peso o de prematuros para ese año y el denominador el total de nacidos vivos para el mismo año o período. La edad materna fue categorizada en cuatro grupos de edad: <35 años, de 35 a 39 años, de 40 a 44 años y ≥45 años. El grupo de madres menores de 35 años fue considerado como el grupo de referencia para las comparaciones. [47]

En el análisis estadístico en primer lugar se realizó una descripción de las tasas de mortalidad fetal tardía y de fecundidad, de la proporción de prematuridad y del bajo peso al nacer.

Para el análisis de la evolución de las tasas de mortalidad fetal tardía se realizó una estandarización indirecta. [93-96] Para valorar la evolución temporal de la mortalidad y la tendencia, en la estandarización indirecta se tomó como referencia el año 1996, obteniendo de este modo las tasas de mortalidad estandarizadas de los años siguientes en comparación con este año. Las tasas ajustadas así obtenidas, se interpretan como la mortalidad de la población en el tiempo t, de no haber cambiado la estructura de edades de dicha población a lo largo del tiempo considerado. [95, 97]

Posteriormente se analizaron las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para cada uno de los años de estudio, y para el total de los diez años. Como medida de asociación se utilizaron las razones de tasas, y la fracción etiológica debida a la exposición se utilizó como medida resumen del impacto de la mortalidad fetal tardía a nivel poblacional. La fracción etiológica de la exposición con su respectivo intervalo de confianza se calculó como la razón de tasas expresada en porcentaje mediante la siguiente fórmula: [95, 97]

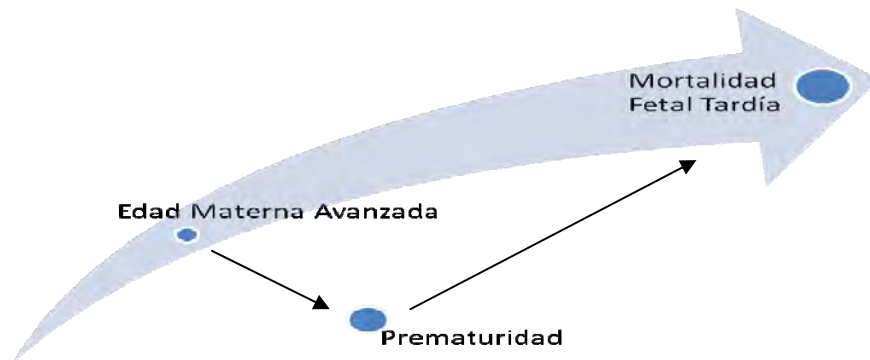
$$\frac{\text{RazónTasas} - 1}{\text{RazónTasas}} \times 100$$

La fracción etiológica de la exposición fue interpretada como el porcentaje de riesgo de mortalidad fetal tardía atribuible a la edad materna.

Para el cálculo de las razones de tasas de la mortalidad fetal tardía ajustadas en función de la edad materna, se utilizó un primer modelo de regresión de Poisson. [98] Como la prematuridad está asociada con la mortalidad fetal tardía y a su vez con la edad

materna, y no es un factor intermedio de la asociación entre la mortalidad fetal tardía y la edad materna, fue considerada como un potencial factor de confusión. [95] (Figura 5)

Figura 5. Modelo explicativo del efecto modificador del efecto de la prematuridad en la relación causal entre la edad materna avanzada y la mortalidad fetal tardía.



Por lo tanto, su efecto fue controlado introduciéndola como covariable en un segundo modelo de regresión de Poisson.

Los dos modelos utilizados han sido los siguientes:

1. $\text{Ln (MFT)} = \text{Ln (PR)} + \beta_0 + \beta_1 \times \text{Edad Materna}$ (variable categorizada)
2. $\text{Ln (MFT)} = \text{Ln (PR)} + \beta_0 + \beta_1 \times \text{Edad Materna} + \beta_2 \times \text{Prematuridad}$ (variable indicadora)

Donde MFT= Mortalidad Fetal Tardía y PR= Población a Riesgo (Recién nacidos).

De este modo obtenemos la razón de tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna, ajustada por la prematuridad, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para el conjunto de los diez años en estudio. La bondad del ajuste de los modelos ha sido verificada mediante el estadístico de desviación y el contraste de

verosimilitud. [98, 99] Finalmente, para el análisis de la proporción de recién nacidos prematuros y de bajo peso en función de la edad materna, se lleva a cabo un análisis de tablas de contingencia, calculándose como medidas de la fuerza de la asociación la razón de prevalencias. [100, 101]

El programa estadístico utilizado para el análisis de los datos fue Stata v.10 (StataCorp. College Station, TX, USA). [102]

3.2. Segundo estudio observacional descriptivo de base poblacional: Tercer objetivo de investigación.

Para dar respuesta al tercer objetivo de investigación se desarrolló un estudio descriptivo con intencionalidad analítica.

La población en estudio estuvo representada por el 98,7% del total de recién nacidos vivos (4.484.414 millones) en España durante el período 1996-2006.

Los datos fueron obtenidos del Movimiento Natural de la Población del Instituto Nacional de estadística. En concreto de los datos de nacimientos que el instituto pone a disposición de los usuarios en ficheros de datos individualizados en formato ASCII. Los datos de las estadísticas de nacimientos son obtenidos a través del boletín estadístico del parto cuya cumplimentación es obligatoria. [1, 22, 23]

Las variables en estudio fueron las siguientes: La edad materna en el momento del parto, la multiplicidad, entendida como el tipo de embarazo (sencillo o múltiple, -dos o más fetos-), el peso al nacer y finalmente el país de origen materno. [103, 104] El país de origen materno fue categorizado en veintiuna grupos, de entre los cuales veinte se correspondían con un solo país y uno con un conjunto homogéneo de cuarenta y un países del África subsahariana que comparten el mismo rango en el Índice de Desarrollo

Humano, inferior a 0,6. [105] La edad materna fue categorizada en cuatro grupos (≤ 19 , 20-29, 30-39, ≥ 40 años), la multiplicidad fue dicotomizada en embarazo simple y múltiple (dos o más recién nacidos) y finalmente el peso al nacer fue categorizado en < 2500 gramos de peso y ≥ 2500 gramos. [54, 106]

Inicialmente se desarrolló un análisis descriptivo del total de recién nacidos vivos, la prevalencia del bajo peso al nacer, la multiplicidad y la edad materna en el momento del parto, estratificado o en función del país de origen materno.

El análisis del bajo peso al nacer en función del origen materno fue analizado mediante modelos de regresión logística, considerando que para este estudio descriptivo, las odds ratios derivadas del modelo final eran una buena aproximación a las prevalencias ratios dado que la prevalencia de bajo peso al nacer para todos los diferentes orígenes maternos eran inferiores al 10%. [100, 107, 108]

En primer lugar, el bajo peso al nacer dicotomizado fue introducido en el modelo de regresión logística como variable dependiente, y la variable país de origen de la madre como variable independiente. Las madres españolas fueron tomadas como categoría de referencia en las comparaciones mediante un contraste de tipo indicador. [98] La edad materna categorizada y la multiplicidad dicotomizada también fueron introducidas en el modelo como covariables manualmente y paso a paso. El mejor modelo, basado en el estadístico de desviación y la bondad del ajuste fue el que presentaba una interacción significativa entre la edad materna (dicotomizada) y la multiplicidad. [95, 98, 109] El modelo era el siguiente:

Log (Odds Ratio) = $\beta_0 + \beta_1 \times$ País de origen materno (variable categórica) + $\beta_2 \times$ Multiplicidad (variable indicadora) + $\beta_3 \times$ Edad materna (variable indicadora dicotomizada, < 35 y ≥ 35 años) + $\beta_4 \times$ Edad materna x Multiplicidad.

Con el objetivo de controlar la modificación del efecto provocada por la interacción, los resultados fueron presentados estratificados en función de la edad materna y la multiplicidad dicotomizadas. Finalmente las odds ratios fueron derivadas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

El programa estadístico utilizado fue Stata v.10 (StataCorp. College Station, TX, USA). [102]

3.3. Tercer estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Cuarto objetivo de investigación.

Este estudio ecológico de tendencias y de base poblacional responde al cuarto objetivo específico de investigación.

La población de estudio consistió en el total de recién nacidos vivos y de mujeres de 15 a 49 años residentes en España durante el período 1996-2006.

Los datos se obtuvieron de las estadísticas de nacimientos del Movimiento Natural de la Población (recogidas mediante el boletín estadístico del parto) para los datos referidos a todos los recién nacidos vivos, y del Padrón Municipal de Habitantes para los datos referidos a todas las mujeres en edad reproductiva (15-49 años de edad). Ambas fuentes han sido explotadas a través de la página web del Instituto Nacional de Estadística. [1, 22, 23] En el Padrón Municipal de Habitantes está recogida la información actualizada anualmente desde 1996 de los habitantes empadronados a nivel municipal. En la información que se recoge consta la edad y el país de origen de las personas inscritas. El país de origen comenzó a registrarse en 1999. [24]

Las variables en estudio son la edad y el país de origen de las mujeres. Para el cálculo de las tasas de fecundidad se ha utilizado el total de recién nacidos vivos en

función del país de origen de la madre, así como el total de mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años) en función de los diferentes grupos de edad y el país de origen materno. El país de origen materno se dicotomizó en mujeres de origen extranjero y españolas. La edad se categorizó en seis grupos (≤ 19 , 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 y ≥ 40 años). [103]

En el análisis estadístico se describió la fecundidad en España durante el período 1996-2006 calculando las tasas de fecundidad general y las específicas por grupos de edad, y a su vez, éstas fueron presentadas estratificadas en función del país de origen de las mujeres. Las tasas se calcularon para cada año y para la totalidad del período en estudio. Para el cálculo de las tasas de fecundidad general para todo el período en estudio, se tomo como denominador la suma del total de mujeres en edad reproductiva para cada año en estudio. A continuación, se calculó el índice sintético de fecundidad de las mujeres de origen extranjero y españolas a partir de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad para la totalidad del período en estudio. Dada la ausencia de datos para el año 1997 referidos al total de madres en edad reproductiva, se aplicó una imputación mediante el método de la media de orden uno de los puntos adyacentes (en concreto la media de la suma de los años 1996 y 1998). [110, 111]

Posteriormente se calcularon las razones de tasas de fecundidad para la totalidad del período en función de la edad de la madre, tomando como grupo de referencia a las madres de origen español. Para la comparación de la tasa de fecundidad general de las mujeres de origen extranjero frente a la de las españolas, se utilizó una estandarización directa, tomando como población de referencia la suma de de ambos grupos. A continuación, se calculó la razón de tasas ajustada por la edad tomando como referencia a las mujeres de origen español. [93-97]

Para el análisis comparado de la fecundidad ajustada por la edad, el país de origen y el período en estudio, se utilizó un modelo lineal generalizado con link log y familia binomial negativa, la sobre-dispersión ha sido verificada mediante un test basado en la regresión. [112] La capacidad de ajuste de los diferentes modelos utilizados se comparó

mediante el valor del estadístico de deviance y el test de máxima verosimilitud. [98, 109] El modelo con la deviance más pequeña fue el que presentó los efectos del período, la edad, la nacionalidad de la madre y la interacción significativa entre la edad y la nacionalidad. Las razones de tasas de fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera frente a las españolas se derivaron finalmente de este modelo. La adecuación final del modelo se comprobó mediante el análisis gráfico de los residuos de Anscombe en función de los valores pronosticados y un QQ plot de los residuos. [98, 109] Finalmente, se representa un gráfico de las tasas de fecundidad estimadas por el modelo por grupos de edad y el origen materno.

Confirmada la interacción entre la edad y origen materno, el análisis de la evolución y la tendencia de la fecundidad se estratificó en función del país de origen, utilizando dos gráficos temporales para representar las tasas de fecundidad generales y específicas para cada año en estudio. La tendencia de las series se analizó mediante ajustes lineales en los que se calculó la pendiente, el intercepto, el coeficiente de determinación y la significación del ajuste. Para la representación gráfica del grupo de mujeres españolas se utilizó una escala logarítmica de base 10 con el objetivo de apreciar con mayor facilidad la diferencia entre las tasas de los diferentes grupos de edad. Para el grupo de mujeres de origen extranjero la tendencia de la fecundidad general se calculó a partir del año 2000.

El programa estadístico utilizado en los análisis fue Stata v.10 (StataCorp. College Station, TX, USA). [102]

3.4. Cuarto estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Quinto, sexto y séptimo objetivos de investigación.

Este estudio da respuesta a los objetivos específicos de investigación quinto, sexto y séptimo. Se diseñó un estudio ecológico de tendencias con datos agregados y

representación espacial de los casos para la evaluación de la evolución de la mortalidad materna. Así mismo, se realizó un estudio descriptivo anidado al ecológico con datos individuales para el estudio de las causas de muerte materna y los factores socio-demográficos asociados para los años con un exceso de mortalidad.

La fuente de los datos fue la oficina estadística europea (Eurostat) para los datos referidos a Europa [89] y el Movimiento Natural de la Población, así como las Estadísticas de Defunciones según la causa de muerte del Instituto Nacional de Estadística de España. [1, 22, 23] Del Eurostat y del Movimiento Natural de la Población se obtuvieron los datos agregados referidos a la edad materna y al número de recién nacidos vivos para cada año del período en estudio. De las Estadísticas de Defunción se obtuvieron los datos agregados de las muertes maternas para cada año, así como los datos socio-demográficos básicos e individualizados de las muertes maternas, referidos al año de la defunción de los años en los que se produjo un exceso de mortalidad.

Las variables utilizadas para describir la evolución de la mortalidad materna han sido el número total de nacimientos y de muertes maternas, así como la edad de la madre en el momento del parto para cada año del período en estudio. La definición de mortalidad materna utilizada ha sido la propuesta por la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión. [113] La mortalidad materna es definida como la muerte de una mujer ocurrida en el curso del embarazo o en los 42 días posteriores al parto, independientemente de la duración o la localización, debida a cualquier causa determinada o agravada por el embarazo o los cuidados que el mismo motiva, pero ni accidental ni fortuita. [113, 114] La Organización Mundial de la Salud propone calcular la razón de mortalidad materna como la razón entre las muertes maternas observadas en un año y el total de recién nacidos vivos para ese mismo año, expresada por 100.000 nacidos vivos. El denominador es por lo tanto un proxy de la población a riesgo; así pues, la razón de mortalidad materna representa el riesgo de defunción materna en relación con el número de nacidos vivos. [114] Para la descripción individual de los factores socio-demográficos relacionados con las muertes maternas se han utilizado las siguientes

variables: la edad, la provincia de nacimiento o el país de nacimiento, la provincia de registro de la defunción, y finalmente, el código diagnóstico de la causa de muerte según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión.

En el análisis estadístico, la mediana, el rango intercuartil y los percentiles 5 y 95 fueron utilizados para la descripción de las muertes maternas. Considerando la muerte materna como un evento raro, y bajo el supuesto de que la razón de mortalidad materna se distribuye según la ley de Poisson, las razones de mortalidad materna fueron calculadas con sus respectivos intervalos de confianza exactos al 95%. La evolución de las muertes observadas en función de las esperadas para cada año en estudio, se representó gráficamente de acuerdo al supuesto de que éstas se adecuaban a una distribución de Poisson. La evolución de las razones de mortalidad también se representó gráficamente. Un test de χ^2 de tendencia se aplicó para valorar la tendencia de las razones de mortalidad materna y, mediante un ajuste lineal por el método de los mínimos cuadrados, se añadió al gráfico la línea de tendencia acompañada de la fórmula de la ecuación de la recta y el coeficiente de determinación (R^2). Para confirmar la tendencia de la serie se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas mediante el método indirecto tomando como referencia el año 1996. Posteriormente para dar mayor consistencia al análisis de la serie, dado el pequeño número de eventos que se producen anualmente, se calcularon las razones de mortalidad de los dos quinquenios de la serie. A continuación, mediante una estandarización indirecta, tomando como referencia el quinquenio 1996-2000, se calculó la razón de mortalidad estandarizada para el quinquenio 2001-2005. [93, 96]

Para el análisis del riesgo de muerte en función de la edad materna, se representaron gráficamente las razones de mortalidad (para todo el periodo de estudio) de la edad categorizada en tres grupos (\leq de 34, de 35 a 44 y \geq de 45 años). Un test de χ^2 de tendencia fue calculado para las razones y, finalmente, un ajuste exponencial también fue presentado en el gráfico con su respectiva ecuación y coeficiente de determinación. [98]

Para estimar el riesgo de muerte en función de la edad materna y ajustado por el período en estudio se utilizó una regresión de Poisson. [98] El modelo explicativo utilizado fue el siguiente:

$$\text{Ln (Muertes maternas)} = \text{Ln (Recién nacidos vivos)} + \beta_0 + \beta_1 \times \text{Periodo en estudio (variable continua)} + \beta_2 \times \text{Edad materna (variable categórica)}$$

Para estimar la adecuación y el ajuste del modelo utilizado, se calculó el test del estadístico de deviance y se realizó un análisis de los residuos estandarizados de Pearson. [109]

Finalmente, tras la identificación de los años con un exceso de mortalidad, se llevó a cabo una descripción individual de los factores socio-demográficos relacionados con las muertes maternas y una representación geográfica de las provincias más afectadas.

El programa estadístico utilizado fue Stata v.10 (StataCorp., College Station, TX, USA). [102]

3.5. Quinto estudio ecológico de base poblacional: Octavo objetivo de investigación.

Para dar respuesta al octavo objetivo de investigación se desarrolló un estudio ecológico de base poblacional con representación espacial de las razones estandarizadas de mortalidad materna en España durante el período 1999-2006.

Los datos de este estudio fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística. Para la identificación de las muertes maternas se utilizaron las Estadísticas de Defunción por causa de muerte y el Movimiento Natural de la Población, en concreto las estadísticas de nacimientos para los datos referidos a los recién nacidos. [1, 22, 23] Los

datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística fueron agregados siguiendo un criterio geográfico por comunidades autónomas y provincias, así como en función de la edad y el país de origen de la madre. [103, 104]

Las variables en estudio fueron la edad materna, el país de origen materno, la provincia y la comunidad autónoma y finalmente la causa de muerte codificada según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión. [113] La edad materna fue categorizada en cuatro grupos (≤ 19 , 20-29, 30-39 y ≥ 40 años). El país de origen materno para el análisis descriptivo fue agregado en cinco macro-regiones (África Subsahariana, América Latina y el Caribe, Asia, Norte América y Europa), [89, 105] y para el análisis multivariable el país de origen materno fue dicotomizado en madres de origen extranjero y españolas.

La mortalidad materna fue definida como la muerte de una mujer ocurrida en el curso del embarazo o en los 42 días posteriores al parto, independientemente de la duración o la localización, debida a cualquier causa determinada o agravada por el embarazo o los cuidados que el mismo motiva, pero ni accidental ni fortuita. [113, 114]

En el análisis estadístico las razones de mortalidad materna fueron calculadas como la razón entre el número de muertes maternas acontecidas durante un período determinado y el total de recién nacidos para el mismo período. [47, 103] La razón se interpreta como el número de muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos y representa el riesgo de mortalidad materna con respecto al total de recién nacidos vivos. [115] El número de recién nacidos vivos usado en el denominador es una aproximación a la población de mujeres embarazadas, que es la población a riesgo para la mortalidad materna. [114] En este sentido la razón de mortalidad materna puede ser modelizada como una tasa. Por lo tanto, se asume que las razones de mortalidad materna se distribuyen según la ley de Poisson y, por consiguiente, fueron calculadas con sus correspondientes intervalos de confianza exactos al 95%.

Para comparar las razones de mortalidad materna en función de la provincia en España, se utilizaron razones de mortalidad materna estandarizadas calculadas mediante el método indirecto. [94] Las razones de mortalidad materna fueron calculadas como la razón entre los casos observados y los esperados. Los casos esperados de cada provincia fueron calculados multiplicando los casos observados de las diferentes categorías de edad materna por las razones específicas de mortalidad materna de cada grupo de edad de toda España. [116] Con el objetivo de presentar la significación de las razones de mortalidad materna estandarizadas y calcular sus intervalos de confianza al 95%, se utilizaron métodos exactos bajo el supuesto de una distribución de Poisson. Finalmente las razones de mortalidad estandarizada por provincias fueron representadas geográficamente en un mapa.

El riesgo de muerte materna en función de la comunidad autónoma, la edad y el país de origen materno fue calculado mediante un modelo lineal generalizado de familia Poisson y con link log. [94, 99] Con el objetivo de comparar el riesgo de cada comunidad autónoma con respecto a todo el país, se utilizó un contraste de deviance. [98] Los riesgos relativos fueron derivados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y para compensar por la sobredispersión los errores estándar fueron escalados usando la raíz cuadrada de la dispersión de la χ^2 de Pearson. [98, 112, 117] La adecuación del ajuste del modelo fue evaluada usando el test basado en la deviance y mediante un análisis gráfico con un scartter plot de los residuos de Anscombe en función de las probabilidades predichas por el modelo. [109] El modelo utilizado fue el siguiente:

$$\text{Ln (Muertes maternas)} = \text{Ln (Recién nacidos)} \beta_0 + \beta_1 \times \text{Edad} + \beta_2 \times \text{País de origen materno} + \beta_3 \times \text{Comunidad Autónoma}$$

Finalmente, se uso un gráfico de caterpillar para representar el riesgo de muerte materna para cada comunidad autónoma ajustado por la edad y el origen materno. Los riesgos relativos fueron representados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

El programa estadístico utilizado fue Stata v.10 (StataCorp. College Station, TX, USA). [102]

3.6. Sexto estudio observacional analítico de casos y controles apareados: Noveno objetivo de investigación.

Para dar respuesta al noveno y último objetivo específico de investigación, se desarrolló un estudio poblacional de casos y controles apareados.

Las mujeres embarazadas o que dieron a luz durante el período 1999-2006 en España constituyeron la población en estudio. Todos los casos de muerte materna fueron obtenidos a través de las Estadísticas de Defunción por causa de muerte del Instituto Nacional de Estadística basadas en el boletín estadístico de defunción. La definición de muerte materna usada fue la propuesta por el Código de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión. Todos los códigos diagnósticos asociados a la mortalidad materna fueron identificados de entre todas las causas de muerte para el período de estudio (Códigos O00 al O99). Los controles fueron identificados en el registro nacional de nacimientos, parte integrante de las estadísticas del Movimiento Natural de la Población del Instituto Nacional de Estadística. La fuente de información es el boletín estadístico del parto. [1, 22, 23]

Las variables en estudio fueron la edad materna en el momento del parto y el país de origen materno definido como el país de nacimiento de la madre. [103, 104] La edad materna fue categorizada en cuatro grupos (≤ 19 , 20 a 29, 30 a 39 y ≥ 40 años), y el país de origen materno fue dicotomizado en madres de origen extranjero y madres españolas.

Para aumentar la potencia de la posible asociación entre el riesgo de muerte por una causa relacionada con el embarazo, parto o puerperio y el origen geográfico de la madre, se decidió emparejar cada caso de muerte materna con cuatro controles (1:4). [95, 116] Los controles fueron seleccionados aleatoriamente de entre todas las madres

que dieron a luz durante el mismo año en el que el caso ocurrió. Este diseño de casos y controles apareados se eligió para controlar el posible efecto distorsionador (confusión) del tiempo por la desigual distribución de las muertes maternas para cada año en estudio. [107, 108, 116, 118]

En el análisis estadístico, en primer lugar se realizó una descripción de los casos y los controles. Los resultados se expresaron como la media \pm la desviación estándar para la edad materna. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis univariante con la edad materna como variable continua explicativa de las muertes maternas. El hecho de utilizar la edad como variable continua se explica en la necesidad de testar el gradiente biológico del efecto (dosis-respuesta) de la edad materna en el riesgo de muerte materna. [96] Finalmente, se utilizó una regresión logística condicional ajustada por la edad para analizar el riesgo de muerte materna de las madres de origen extranjero comparado con las madres españolas. [98, 119] El origen materno fue introducido en el modelo como una variable dicotómica y fue analizado mediante un contraste tipo indicador, con las madres españolas como categoría de referencia. La edad materna también fue introducida como una variable indicadora en la que la categoría de referencia del contraste indicador llevado a cabo fueron las madres ≤ 19 años. Las odds ratios con sus respectivos intervalos de confianza al 95% fueron derivadas del modelo, y la fracción etiológica de la exposición fue calculada usando la siguiente fórmula: [95]

$$\text{Fracción – Etiológica} = \frac{\text{OddsRatio} - 1}{\text{OddsRatio}} \times 100$$

El programa estadístico utilizado fue Stata v.10 (StataCorp., College Station, TX, USA) [102].

4. RESULTADOS:

4.1. Primer estudio observacional descriptivo de base poblacional: Primer y segundo objetivos de investigación.

Durante el período 1996-2005 en España se observa una disminución progresiva de la tasa de mortalidad fetal tardía a la vez que un aumento de la tasa de fecundidad general. Si tomamos como población de referencia los recién nacidos del año 1996 y comparamos los siguientes años con éste mediante una estandarización directa de las tasas de mortalidad fetal tardía, se observa una clara y progresiva disminución de las tasas estandarizadas. Sin embargo, cabe destacar un aumento progresivo de la prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer para el período de tiempo en estudio. Desde 1996 a 2005 el incremento de prematuridad y de bajo peso ha sido de un 20,8% y un 31% respectivamente (Tabla 1)

Tabla 1. Tasa de mortalidad fetal tardía cruda y estandarizada (TME), tasa de fecundidad general (TFG) y prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer en España, 1996-2005.

Año	Total de nacidos vivos por grupo de edad materna, (n):					Mujeres en edad fértil	Mortalidad fetal tardía			TFG (%)	Prematuros, n(%)	Bajo peso, n(%)
	<35	35-39	40-44	≥45	>35(%)		MFT,(n)	TMFT(%)	TME(‰)			
1996	324.160	34.402	3.932	132	10,6	10.306.679	1.423	3,9	Ref.	35,2	17.923(4,9)	20.721(5,7)
1997	326.720	37.964	4.217	134	11,5	(s.d) [*]	1.531	4,2	4,2	(s.d)	24.889(6,7)	21.829(5,9)
1998	319.976	40.624	4.445	148	12,4	10.386.132	1.416	3,8	3,9	35,1	25.839(7,1)	22.522(6,2)
1999	329.496	45.245	5.201	188	13,3	10.418.963	1.463	3,8	3,7	36,5	27.578(7,2)	24.423(6,4)
2000	341.483	50.353	5.588	208	14,1	10.516.807	1.479	3,7	3,4	37,8	29.380(7,4)	25.999(6,5)
2001	345.262	54.473	6.395	250	15,0	10.677.807	1.541	3,8	3,4	38,0	29.710(7,3)	27.760(6,8)
2002	353.159	58.447	6.968	272	15,7	10.872.784	1.470	3,5	3,1	38,5	32.400(7,7)	29.917(7,1)
2003	369.423	64.364	7.793	301	16,4	11.075.129	1.494	3,4	2,7	39,9	34.278(7,8)	31.649(7,2)
2004	377.348	68.611	8.281	351	17,0	11.167.478	1.438	3,2	2,5	40,7	35.279(7,8)	32.365(7,1)
2005	384.681	71.874	9.422	394	17,5	11.358.283	1.538	3,3	2,6	41,0	34.620(7,4)	33.658(7,2)

*(s.d): Sin datos.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

Con respecto a la evolución de la fecundidad en España, se puede destacar el incremento del 60% de la tasa específica de fecundidad para las mujeres de 45 y más años en el año 2005 con respecto a 1996 (Tabla 2)

Tabla 2. Tasas específicas de fecundidad, de mortalidad fetal tardía, razón de tasas y fracción etiológica debida a la Exposición en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Año	Edad	TFE (‰) IC95%	TMFT (‰) IC95%	RT (IC95%)	FEE (IC95%)
1996	<35	51,1 (50,9-51,3)	3,8 (3,6-4,0)	1	1
	35-39	23,4 (23,2-23,6)	4,7 (3,9-5,3)	1,2 (1,0-1,4)	16,3 (1,0-29,0)
	40-44	3,1 (3,0-3,2)	6,9 (4,5-9,9)	1,8 (1,2-2,6)	44,2 (18,5-61,9)
	≥45	0,10 (0,09-0,12)	15,2 (1,8-54,7)	3,9 (0,9-15,5)	74,5 ([-0,1]-93,6)
1997	<35	-	4,0 (3,8-4,2)	1	1
	35-39	-	5,0 (4,3-5,7)	1,2 (1,1-1,4)	19,6 (6,4-31,0)
	40-44	-	8,5 (5,9-11,8)	2,1 (1,5-2,9)	53,0 (34,6-66,1)
	≥45	-	7,5 (1,9-4,2)	1,9 (0,3-1,3)	46,2 ([-2,8]-92,3)
1998	<35	50,1 (50,7-51,1)	3,8 (3,6-4,0)	1	1
	35-39	26,9 (26,6-27,1)	4,7 (3,9-5,3)	1,3 (1,1-1,5)	24,6 (12,5-35,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	6,9 (4,5-9,9)	1,7 (1,2-2,5)	43,1 (0,17-60,5)
	≥45	0,15 (0,12-0,17)	15,2 (1,8-54,7)	3,6 (0,9-14,3)	72,3 ([-0,1]-93,0)
1999	<35	52,8 (52,6-53,0)	3,7 (3,5-3,8)	1	1
	35-39	29,4 (29,0-29,6)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (1,1-1,4)	20,0 (7,4-30,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	8,3 (6,0-11,1)	2,2 (1,6-3,0)	55,3 (34,6-67,0)
	≥45	0,13 (0,11-0,15)	10,6 (1,3-38,4)	2,9 (0,7-11,4)	62,5 ([-0,4]-91,2)
2000	<35	54,8 (54,6-55,0)	3,5 (3,3-3,7)	1	1
	35-39	31,7 (31,5-32,0)	5,1 (4,5-5,7)	1,5 (1,3-1,7)	31,9 (22,1-40,5)
	40-44	3,9 (3,7-4,0)	6,3 (4,4-8,7)	1,8 (1,3-2,5)	44,4 (22,3-60,3)
	≥45	0,16 (0,14-0,18)	9,6 (1,2-34,7)	2,7 (0,7-10,1)	63,7 ([-0,4]-91,0)
2001	<35	55,3 (55,1-55,5)	3,6 (3,4-3,8)	1	1
	35-39	33,4 (33,0-33,6)	4,5 (4,0-5,2)	1,2 (1,1-1,4)	20,0 (8,0-30,2)
	40-44	4,2 (4,1-4,3)	6,4 (4,6-8,7)	1,8 (1,3-2,4)	43,4 (22,8-58,5)
	≥45	0,19 (0,16-0,21)	12,0 (2,5-35,1)	3,3 (1,1-10,1)	70,0 (0,6-90,1)
2002	<35	56,2 (56,0-56,4)	3,2 (3,0-3,4)	1	1
	35-39	34,7 (34,4-35,0)	4,6 (4,1-5,2)	1,4 (1,2-1,6)	29,9 (20,0-38,6)
	40-44	4,5 (4,4-4,6)	7,2 (5,3-9,4)	2,2 (1,6-2,9)	54,6 (39,8-65,7)
	≥45	0,2 (0,17-0,22)	11,0 (2,3-32,2)	3,4 (1,1-10,4)	70,3 (0,8-90,4)
2003	<35	58,3 (58,2-58,5)	3,2 (3,0-3,4)	1	1
	35-39	36,9 (36,6-37,2)	4,0 (3,6-4,6)	1,2 (1,1-1,4)	20,2 (9,0-30,1)
	40-44	4,8 (4,7-4,9)	4,6 (3,2-6,4)	1,4 (1,0-1,9)	29,8 (2,4-49,6)
	≥45	0,21 (0,19-0,24)	6,6 (0,8-24,0)	2,0 (0,5-8,1)	51,1 ([-0,9]-87,7)
2004	<35	59,8 (54,6-59,9)	2,9 (2,8-3,1)	1	1
	35-39	38,8 (38,5-39,1)	4,0 (3,5-4,5)	1,3 (1,2-1,5)	25,4 (14,9-34,6)
	40-44	5,0 (4,9-5,1)	4,3 (3,0-6,0)	1,5 (1,0-2,0)	31,4 (4,5-50,7)
	≥45	0,24 (0,21-0,27)	14,2 (4,6-33,2)	4,7 (1,9-11,3)	78,8 (49,4-91,2)
2005	<35	60,6 (60,4-60,8)	3,1 (3,0-3,3)	1	1
	35-39	40,0 (39,7-40,3)	3,7 (3,3-4,2)	1,2 (1,0-1,3)	15,6 (3,7-26,1)
	40-44	5,5 (5,4-5,6)	5,8 (4,4-7,6)	1,8 (1,4-2,4)	46,0 (29,3-58,7)
	≥45	0,25 (0,23-0,28)	15,2 (5,6-33,1)	4,8 (2,2-10,6)	79,1 (53,7-90,6)

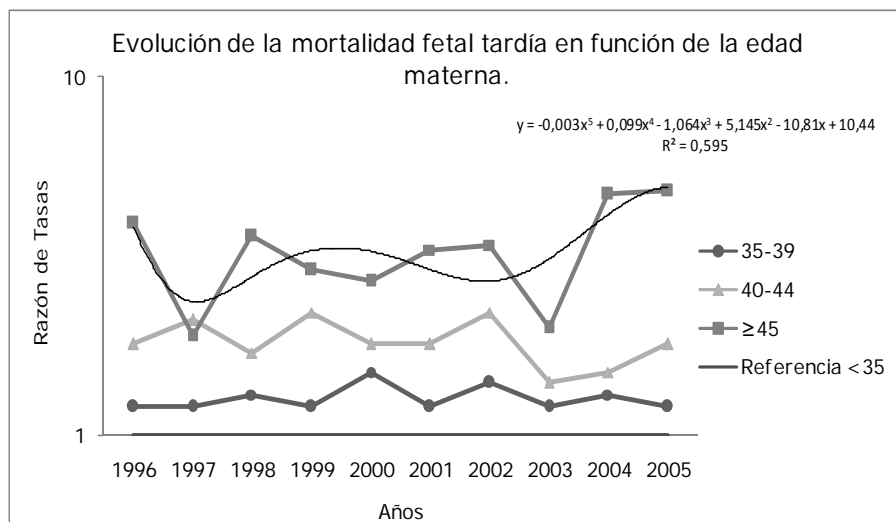
TFE: Tasa de Fecundidad Específica. TMFT: tasas de mortalidad fetal tardía RT: Razón de tasas de mortalidad fetal tardía. FEE: Fracción etiológica debida a la exposición.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

El riesgo de mortalidad fetal tardía para cada año en estudio se concentra en el grupo de edad de 45 y más años, con más de un 70% del riesgo de mortalidad fetal tardía

atribuible a este grupo de edad en cinco de los diez años analizados. Por lo tanto, la disminución global de las muertes fetales tardías que se produce durante este período no se acompaña de una distribución homogénea en función de la edad materna. La mortalidad fetal tardía disminuye para las mujeres menores de 35 años, pero sin embargo sucede lo contrario para las mayores de 35 y muy particularmente para las mujeres de 40 y más años (Figura 6)

Figura 6. Evolución anual de la razón de tasas de la mortalidad fetal tardía en función de la edad materna en España, 1996-2005.



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. *Gaceta Sanitaria* 2008. 22: 5. 396-403

Debido a la sobre dispersión (asumiendo una distribución de Poisson, varianza superior a la media) de las muertes fetales tardías, para el cálculo de las razones de tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para el conjunto de los diez años, se utilizó una regresión binomial negativa. Mediante el test de la razón de verosimilitud (χ^2 : 11,28; p : <0,001) se comprobó que este modelo era equivalente a una regresión de Poisson. A pesar de la clara disminución de las tasas de mortalidad fetal tardía durante el período 1996-2005, el riesgo de muerte fetal tardía se concentró en las mujeres mayores de 40 años y muy particularmente en aquellas por encima de los 45 años. Ajustado por la prematuridad el riesgo de muerte fetal tardía para el grupo de

mujeres mayores de 45 es 2,7 IC95%=(1,8-3,0) superior al de las mujeres menores de 35 años (Tabla 3)

Tabla 3. Tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna y la prematuridad en España, 1996-2005

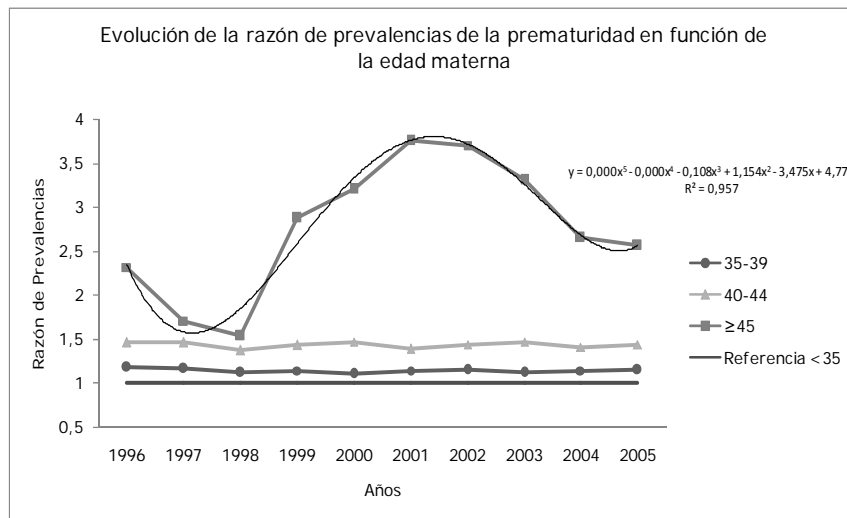
Período	Edad Materna	TMFT ^a (‰) (IC95%)	RT ^b (IC95%)	RT ^c (IC95%)	FEE ^d (IC95%)
1996-2005	<35	3,8 (3,7-3,9)	1	1	1
	35-39	4,8 (4,6-4,9)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	19,7 (16,1-23,2)
	40-44	6,9 (6,0-7,4)	1,7 (1,5-1,9)	1,5 (1,4-1,7)	42,5 (36,5-48,1)
	≥45	12,5 (8,3-18,0)	3,1 (2,1-4,5)	2,7 (1,8-3,0)	69,0 (55,2-78,6)
TMFT período		4,0 (3,9-4,1)			

^a) Tasa de mortalidad fetal tardía. ^b) Razón de tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna obtenidas mediante un modelo de regresión binomial negativa. ^c) Razón de tasas de mortalidad fetal tardía ajustadas por la edad materna y la prematuridad mediante un modelo de regresión de poisson. ^d) Fracción etiológica debida a la exposición.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

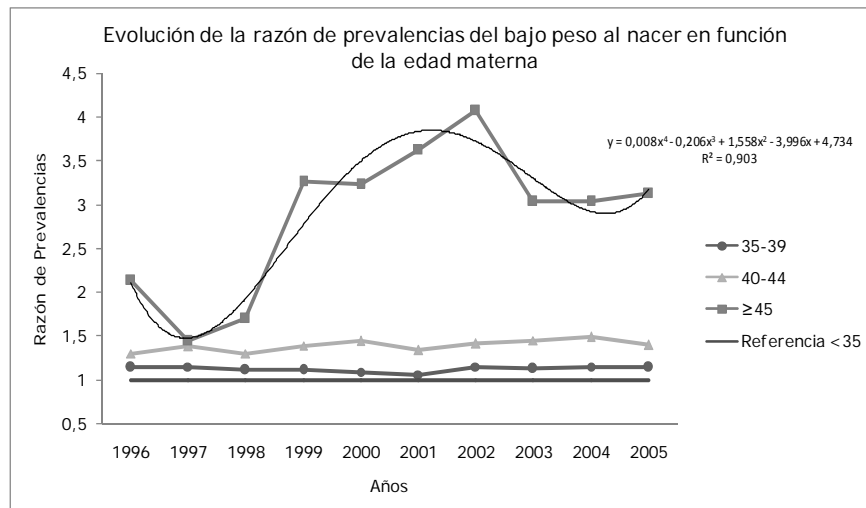
La prevalencia de recién nacidos con bajo peso al nacer, es significativamente mayor en las mujeres mayores de 35 años, siendo muy marcada para las mujeres de 45 y más años. Se observa que a mayor edad materna, mayor es la razón de prevalencia, apoyando el criterio de consistencia causal de “gradiente biológico”. Las razones de prevalencia de las mujeres mayores de 45 años con respecto a las mujeres menores de 35 años a partir de 1999 en adelante presentan valores superiores a tres. (Figuras 7 y 8)

Figura 7. Evolución anual de la razón de prevalencias de la prematuridad en función de la edad materna en España, 1996-2005.



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

Figura 8. Evolución anual de la razón de prevalencias del bajo peso al nacer en función de la edad materna en España, 1996-2005.



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

Las mujeres mayores de 45 años tiene una razón de prevalencia 3,1 IC95%=(2,9-3,3) superior de tener un recién nacido de bajo peso, comparadas con las mujeres menores de 35 años. La proporción de recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación) se comporta de manera semejante a la de la proporción de bajo peso.

Siguiendo el mismo patrón que para la mortalidad fetal tardía, las mujeres mayores de 45 años, presentan una razón de prevalencia de prematuridad tres veces superior al de las mujeres menores de 35 años. La prevalencia de prematuridad para el total de los diez años en estudio para las mujeres mayores de 45 años es remarcablemente superior al resto de grupos de edad materna con cifras cercanas al 20% (Tabla 4)

Tabla 4. Razón de prevalencias de la prematuridad y de bajo peso en función de la edad materna en España, 1996-2005.

Semanas de Gestación en el momento del parto:				
Período	Edad Materna	Prematuro < 37 SG n (%)	A termino ≥ 37 SG (n)	RP* (IC95%)
1996-2005	<35	223.569 (6,9)	3.025.622	1
	35-39	57.006 (8,1)	645.617	1,15 (1,14-1,16)
	40-44	10.459 (9,9)	95.567	1,46 (1,43-1,49)
	≥45	862 (17,8)	3.983	2,92 (2,71-3,14)
Peso del recién nacido en el momento del parto:				
Período	Edad Materna	Bajo peso < 2500 g n (%)	Normo peso ≥ 2500 g (n)	RP* (IC95%)
1996-2005	<35	20.7770 (6,7)	2.874.227	1
	35-39	52.781 (7,8)	617.237	1,14 (1,13-1,15)
	40-44	9.472 (9,4)	90.692	1,42 (1,40-1,45)
	≥45	820 (18,3)	3.665	3,10 (2,86-3,33)

*Razón de Prevalencias.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. Gaceta Sanitaria 2008. 22: 5. 396-403

4.2. Segundo estudio observacional descriptivo de base poblacional: Tercer objetivo de investigación.

Las nacionalidades de origen de las mujeres con un mayor número absoluto de recién nacidos durante el período 1996-2006 en España por orden de frecuencia fue la española, la marroquí, la ecuatoriana, la colombiana, la rumana y el grupo de nacionalidades del África subsahariana. Con respecto a la edad materna en el momento del parto, fueron las nacionalidades relacionadas con la inmigración las que presentan una mayor prevalencia de nacimientos de mujeres menores de 19 años. Fueron las madres de origen rumano las que presentaron la prevalencia más alta con un 11,1%, seguida de las mujeres provenientes de la República Dominicana y Ecuador. Al contrario, fueron las mujeres de origen europeo las que presentaron una mayor prevalencia de nacimientos a edades

avanzadas. En concreto, la mayor prevalencia de nacidos de mujeres mayores de 35 años, se correspondió con las mujeres de origen alemán, seguidas de los inglesas, e italianas.

En general, durante el período en estudio se produjo un claro patrón en la distribución de los nacimientos en función de la edad y el origen materno. Este patrón se caracterizó por la concentración de la natalidad. Más del 50% de los recién nacidos de las mujeres originarias de países relacionados con la inmigración se produjo en el grupo de edad de 20 a 29 años, mientras que para las mujeres de origen europeo fue en el grupo de 30 a 39 años, también con más del 50% de los recién nacidos vivos. A destacar que las mujeres de origen europeo presentaron el mayor número absoluto de nacimientos múltiples (Tabla 5)

Tabla 5: Edad materna y multiplicidad en función del origen materno en España, 1996-2006 (n: 4.484.414)

Origen materno	Total nacidos vivos, n (%)	Edad materna (%)					Nacimientos múltiples, (%)
		≤ 19	20-29	30-39	≥ 40	>35	
España	4.116.797 (91,8)	2,6	36,2	58,3	2,8	15,2	3,3
Marruecos	93.311 (2,1)	6,3	53,5	35,8	4,4	14,4	2,6
Ecuador	59.075 (1,3)	9,2	60,2	28,4	2,1	8,5	1,5
Colombia	31.149 (0,7)	6,0	52,1	38,8	3,1	13,0	2,0
Rumania	28.530 (0,6)	11,1	67,1	21,2	0,6	4,0	1,8
África Subsahariana*	22.635 (0,5)	5,0	59,9	32,8	2,3	9,0	3,2
China	15.918 (0,4)	1,7	64,7	32,1	1,5	7,6	1,6
Argentina	12.449 (0,3)	2,4	47,9	46,8	2,9	12,9	2,5
Reino Unido	12.385 (0,3)	2,4	33,1	59,3	5,2	22,9	3,2
Bolivia	10.867 (0,2)	6,9	65,0	26,5	1,5	6,8	1,6
Peru	10.317 (0,2)	2,4	41,8	51,4	4,4	17,6	2,3
Francia	9.463 (0,2)	1,4	37,5	58,7	2,4	14,7	3,7
Brasil	8.660 (0,2)	3,4	57,2	37,0	2,4	10,4	2,3
R. Dominicana	8.644 (0,2)	9,5	52,3	35,7	2,4	10,4	2,5
Portugal	8.262 (0,2)	7,9	49,8	39,3	2,9	12,2	3,2
Alemania	7.837 (0,2)	1,8	27,1	66,1	5,0	23,5	3,3
Cuba	6.255 (0,1)	3,0	53,9	41,6	1,4	9,3	2,5
Italia	5.738 (0,1)	1,2	34,1	60,2	4,5	19,6	3,1
Polonia	5.674 (0,1)	2,5	66,4	30,0	1,1	5,3	1,8
Algeria	5.283 (0,1)	2,1	54,6	40,9	2,4	11,1	2,7
Bulgaria	5.165 (0,1)	7,0	65,4	26,5	1,0	5,2	2,2
Todos los países	4.484.414	2,9	37,7	56,5	2,8	15,0	3,2

* Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Cabo Verde, República Centroafricana, Chad, Comores, República Democrática del Congo, República del Congo, Djibouti, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea Conakry, Guinea Bissau, Kenia, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritania, Mozambique, Namibia, Níger, Nigeria, Rwanda, Sao Tome and Principe, Sierra Leona, Somalia, África del Sur, Sudán, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia y Zimbabwe.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Differences in the reproductive pattern and low birthweight by maternal country of origin in Spain, 1996-2006. European Journal of Public Health. Publicado online el 12 abril de 2010.

Con respecto al peso medio al nacer, los recién nacidos de las mujeres de origen boliviano, fueron los más grandes (3.408 ± 544 gramos.), mientras que los nacidos de las mujeres de origen Subsahariano fueron los más pequeños (3.185 ± 564 gramos). La diferencia absoluta entre estos dos grupos extremos fue de 223 gramos. El resto de países de origen materno no presentaron grandes diferencias absolutas, con pesos medios que oscilaron entre 3.200 y 3.300 gramos respectivamente. El peso medio para todos los grupos fue de 3.216 ± 518 gramos. En cuanto a la prevalencia de bajo peso al nacer (<2500 gramos), fueron los recién nacidos de mujeres originarias del África Subsahariana los que presentaron la prevalencia más elevada con un 8,7% (Tabla 6)

Tabla 6: Análisis descriptivo del bajo peso al nacer en función del país de origen materno, España 1996-2006 (n: 4.484.414)

País de origen materno	Total nacidos vivos, n (%)	Peso en gramos (Desviación Típica)	Peso <2500 g (%)
España	4.116.797 (91,8)	3.210 (515)	7,2
Marruecos	93.311 (2,1)	3.341 (547)	5,4
Ecuador	59.075 (1,3)	3.281 (524)	5,7
Colombia	31.149 (0,7)	3.288 (532)	5,9
Rumania	28.530 (0,6)	3.226 (560)	7,9
África Subsahariana	22.635 (0,5)	3.185 (564)	8,7
China	15.918 (0,4)	3.304 (493)	4,5
Argentina	12.449 (0,3)	3.273 (524)	6,1
Reino Unido	12.385 (0,3)	3.263 (569)	7,8
Bolivia	10.867 (0,2)	3.408 (544)	4,6
Peru	10.317 (0,2)	3.350 (534)	5,3
Francia	9.463 (0,2)	3.222 (523)	7,2
Brasil	8.660 (0,2)	3.261 (548)	6,8
R. Dominicana	8.644 (0,2)	3.228 (574)	7,9
Portugal	8.262 (0,2)	3.199 (552)	8,4
Alemania	7.837 (0,2)	3.252 (557)	7,2
Cuba	6.255 (0,1)	3.334 (562)	5,6
Italia	5.738 (0,1)	3.261 (514)	5,7
Polonia	5.674 (0,1)	3.290 (529)	5,7
Algeria	5.283 (0,1)	3.321 (543)	5,5
Bulgaria	5.165 (0,1)	3.234 (531)	6,7
Todos los países	4.484.414	3.216 (518)	7,1

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Differences in the reproductive pattern and low birthweight by maternal country of origin in Spain, 1996-2006. European Journal of Public Health. Publicado online el 12 abril de 2010.

En general, el análisis del riesgo de bajo peso al nacer en función del origen materno, puso de manifiesto una mayor probabilidad de bajo peso al nacer para las mujeres originarias de países relacionados con la inmigración en España. Las mujeres de origen rumano, con odds ratios superiores a 2, son las que presentaron la probabilidad de bajo peso al nacer más elevada. Sin embargo, entre el grupo de madres de origen europeo

destacaron los recién nacidos de madres inglesas, que aunque con medidas de asociación débiles, presentaron un mayor riesgo de bajo peso al nacer en comparación con los recién nacidos de madres españolas (Tabla 7)

Tabla 7: Análisis comparado del riesgo de bajo peso al nacer en función del país de origen materno en función de la edad materna y la multiplicidad en España, 1996-2006 (n: 4.484.414)

País de origen materno	Embarazo simple		Embarazo múltiple	
	Edad ≤ 35 años	Edad > 35 años	Edad ≤ 35 años	Edad > 35 años
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Marruecos	0,78 (0,75-0,81)	0,79 (0,72-0,86)	0,67 (0,61-0,74)	0,65 (0,54-0,79)
Ecuador	0,91 (0,87-0,95)	1,06 (0,94-1,19)	0,77 (0,66-0,89)	0,74 (0,50-1,11)
Colombia	0,87 (0,82-0,92)	1,00 (0,87-1,15)	1,14 (0,94-1,37)	1,21 (0,58-1,76)
Rumania	1,34 (1,28-1,40)	1,83 (1,50-2,24)	0,92 (0,76-1,12)	2,34 (1,20-4,80)
África Subsahariana	1,36 (1,28-1,44)	1,60 (1,34-1,88)	0,81 (0,68-0,96)	1,06 (0,68-1,53)
China	0,68 (0,62-0,75)	0,88 (0,66-1,16)	0,78 (0,59-1,03)	0,66 (0,29-1,47)
Argentina	0,86 (0,78-0,95)	1,06 (0,86-1,32)	1,15 (0,87-1,51)	0,62 (0,37-1,02)
Reino Unido	1,13 (1,03-1,24)	1,20 (1,02-1,39)	0,98 (0,76-1,26)	1,02 (0,70-1,45)
Bolivia	0,71 (0,64-0,80)	0,78 (0,54-1,20)	0,80 (0,57-1,11)	0,51 (0,19-1,38)
Peru	0,76 (0,68-0,86)	0,99 (0,80-1,22)	0,52 (0,38-0,71)	0,94 (0,55-1,61)
Francia	1,00 (0,90-1,11)	0,89 (0,69-1,14)	0,90 (0,70-1,15)	0,97 (0,60-1,60)
Brasil	1,00 (0,91-1,12)	1,13 (0,85-1,50)	1,32 (0,92-1,87)	1,51 (0,80-2,83)
R. Dominicana	1,22 (1,11-1,35)	1,65 (1,30-2,11)	0,83 (0,61-1,12)	0,75 (0,37-1,50)
Portugal	1,24 (1,12-1,34)	1,34 (1,04-1,71)	1,27 (0,95-1,71)	0,58 (0,32-1,03)
Alemania	1,06 (0,95-1,20)	1,05 (0,86-1,23)	0,72 (0,53-0,98)	0,87 (0,53-1,43)
Cuba	0,74 (0,65-0,86)	0,90 (0,61-1,32)	1,02 (0,71-1,45)	1,54 (0,60-4,01)
Italia	0,73 (0,62-0,85)	0,80 (0,60-1,07)	1,09 (0,75-1,60)	1,13 (0,58-1,59)
Polonia	0,89 (0,78-1,01)	1,05 (0,63-1,74)	0,95 (0,62-1,48)	0,66 (0,21-2,05)
Algeria	0,77 (0,66-0,90)	1,01 (0,70-1,46)	0,68 (0,47-0,99)	0,33 (0,12-0,88)
Bulgaria	1,02 (0,90-1,17)	0,83 (0,46-1,48)	1,33 (0,87-2,04)	1,54 (0,40-6,00)
España	1	1	1	1

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Differences in the reproductive pattern and low birthweight by maternal country of origin in Spain, 1996-2006. European Journal of Public Health. Publicado online el 12 abril de 2010.

4.3. Tercer estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Cuarto objetivo de investigación.

Análisis descriptivo de la fecundidad:

Durante 1996-2006, el 9,4% de los nacimientos en España fueron de madres de origen extranjero. Este porcentaje no ha dejado de aumentar anualmente desde 1996, ajustándose a un modelo de crecimiento exponencial ($Y = 2,7e^{0,19x}$; $R^2 = 0,96$). La proporción de recién nacidos de madre de origen extranjero ha pasado de un 3,4% en 1996 a un 16,6 % en 2006.

La fecundidad general de las madres de nacionalidad extranjera en comparación con las españolas fue un 80% superior para la totalidad del período en estudio. Las tasas de fecundidad específicas de las madres extranjeras fueron también superiores para cada categoría de edad, excepto para el grupo de madres de 30 a 34 años, donde la relación se invirtió. Globalmente, las mujeres extranjeras en edad fértil tuvieron dos hijos de media por mujer en edad reproductiva, mientras que las mujeres españolas solamente uno (Tabla 8)

Tabla 8. Tasas de fecundidad general, razón de tasas e índice sintético de fecundidad en España, 1996-2006.

Edad materna	Tasa Fecundidad A				Tasa Fecundidad B			Razón de Tasas (IC95%)
	NV A	%	MEF A	(%)	NV B	MEF B	(%)	
≤19	24.065	18,3	503.293	47,8	107.556	1.373.4787	7,8	5,87 (5,79-5,95)
20-24	99.271	21,4	948.502	104,6	365.452	1.640.8053	22,3	4,35 (4,32-4,38)
25-29	131.666	10,5	1.339.555	98,3	1.126.139	1.755.1527	64,2	1,53 (1,52-1,54)
30-34	107.639	6,1	1.277.110	84,3	1.651.943	1.747.2026	94,5	0,90 (0,89-0,91)
35-39	53.403	6,7	1.056.925	50,5	749.390	1.698.8252	44,1	1,14 (1,13-1,15)
≥40	12.801	9,9	1.382.701	9,3	116.317	2.991.3775	3,9	2,37 (2,33-2,41)
Total	428.845	9,4	6.508.086	65,9	4.116.797	11.206.8419	36,7	1,79 (1,78-1,80)
ISF				2,0			1,2	

A: Madres de origen extranjero. B: Madres españolas. NV: Nacidos Vivos. MEF: Mujeres en edad fértil (15-49 años)
ISF: Índice Sintético de Fecundidad.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women. Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67-71.

La tasa de fecundidad general fue un 80% superior para el grupo de madres de nacionalidad extranjera durante el período en estudio. Sin embargo, al ajustar las tasas por la edad, se produjo una ligera disminución. En cualquier caso, la fecundidad de las madres extranjeras, ajustada por el efecto de la edad mediante una estandarización directa, siguió siendo superior a las de las mujeres españolas, pero pasó de un 80% a un 62% superior, con una razón de tasas estandarizada de 1,62 IC95%=(1,61-1,63)

Las razones de tasas de fecundidad de las mujeres de origen extranjera versus las españolas ajustadas por el período en estudio, la edad, la nacionalidad y la interacción cualitativa entre la edad y la nacionalidad, mostraron una fecundidad notablemente

superior de las mujeres extranjeras. Las diferencias fueron marcadamente superiores y significativas para las mujeres menores de 25 años. Esta diferencia también fue significativa pero sin embargo no tan acentuada para el grupo de mujeres mayores de 40 años. Además, la fecundidad en adolescentes fue 6 veces superior para las mujeres de origen extranjero comparada con la de las españolas (Tabla 9)

Tabla 9. Razón bruta y ajustada de tasas de fecundidad de mujeres de origen extranjero versus españolas en España, 1996-2006.

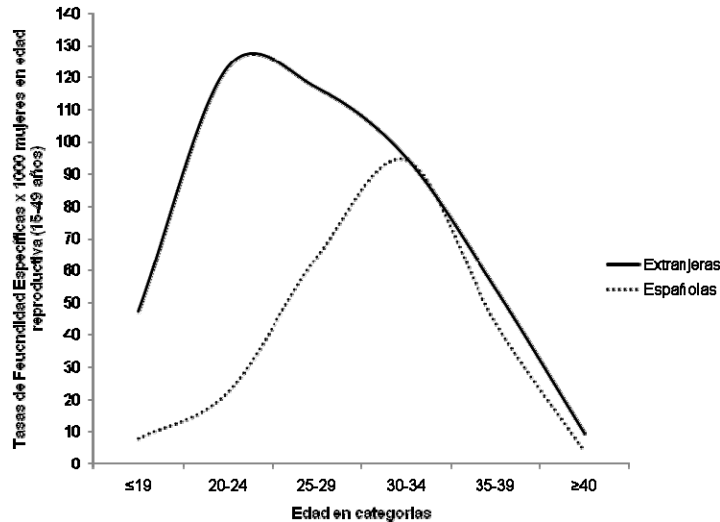
Edad Materna	Razón de tasas bruta (IC95%)	Razón de tasas ajustada* (IC95%)
≤19	5,87 (5,79-5,95)	6,00 (2,60-13,86)
20-24	4,35 (4,32-4,38)	5,53 (2,40-12,80)
25-29	1,53 (1,52-1,54)	1,82 (0,87-4,21)
30-34	0,90 (0,89-0,91)	1,00 (0,43-2,32)
35-39	1,14 (1,13-1,15)	1,24 (0,54-2,86)
≥40	2,37 (2,33-2,41)	2,45 (1,6-5,67)

*Ajustadas por el período en estudio, la nacionalidad, la edad y la interacción entre la edad y la nacionalidad

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women. Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67-71.

En la figura 9 podemos apreciar como la fecundidad se comportó de manera diferente en función de la edad y el país de origen materno durante el período en estudio. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras fue superior para todo el período en estudio, siendo esta diferencia notablemente superior para las mujeres menores de 25 años. La fecundidad más elevada para las mujeres españolas se correspondió con el grupo de edad de 30 a 34 años, mientras que la fecundidad más elevada para las mujeres de origen extranjero en comparación con las españolas se retrasa 10 años, en concreto, se correspondió con en el grupo de edad de mujeres de 20 a 24 años.

Figura 9. Tasas de fecundidad pronosticadas por el modelo lineal generalizado en función de la edad y el país de origen materno en España, 1996-2006.



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women. Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67-71.

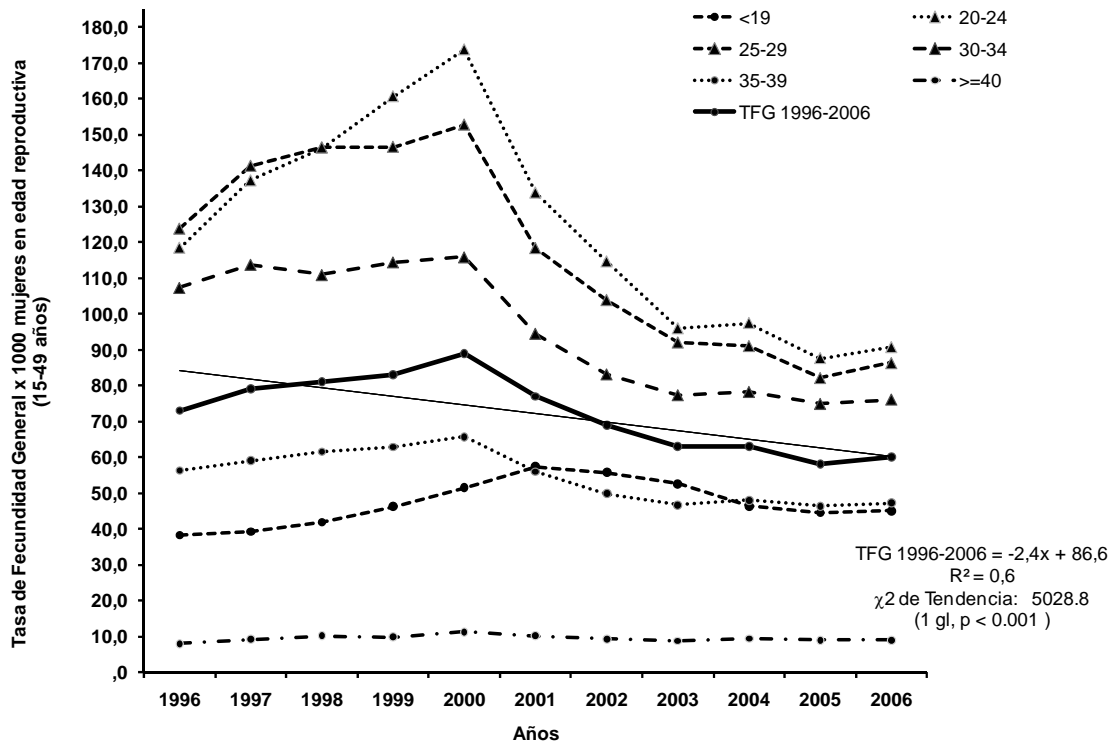
Análisis de la evolución y tendencia:

Confirmada la interacción entre la edad y el país de origen materno, el análisis de la evolución y tendencia se representó gráficamente para cada grupo de origen materno independientemente.

En el grupo de mujeres de origen extranjero se apreció que la tasa de fecundidad general presentó una tendencia negativa y significativa (χ^2 de tendencia < 0,001) para la totalidad del período en estudio. Sin embargo, hasta el año 2000 la tendencia era creciente para posteriormente comenzar un ligero y continuado descenso. La evolución de la fecundidad por grupos de edad para las mujeres de origen extranjero se caracterizó por una fertilidad notablemente superior a la tasa de fecundidad general para los grupos de edad de 20 a 24, 25 a 29 y 30 a 34 años, mientras que por debajo de la media de la fecundidad general se situaron los grupos de ≤19, 35 a 39 y ≥40 años. Todas las tasas específicas de fecundidad presentaron una tendencia decreciente, excepto para las tasas

de fecundidad de las mujeres ≥ 40 años que permaneció estable a lo largo del período en estudio (Figura 10)

Figura 10. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad para las madres extranjeras durante el período 1996-2006.

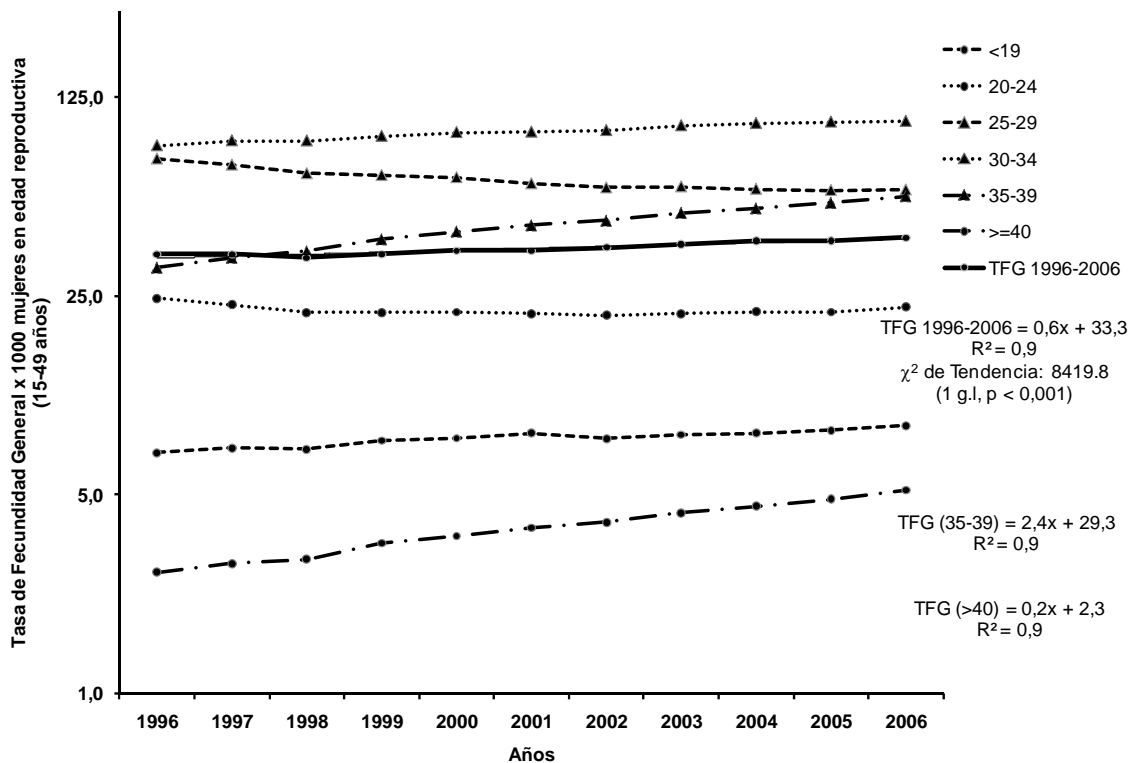


Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women. Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67-71.

En el grupo de mujeres españolas al contrario que en el de origen extranjero, se puede apreciar una ligera tendencia de crecimiento lineal positivo para la totalidad del período en estudio (Tasa de fecundidad general para el período 1996-2006 = $0,6x + 33,3$; $R^2 = 0,9$; χ^2 de tendencia: 8419,8; p-valor < 0,001). Este patrón de crecimiento se produjo para todo el período y para casi todas los grupos de edad, excepto para los grupos de edad de 20 a 24 años (Tasa de fecundidad específica para el grupo de edad de 20-24 años, período 1996-2006 = $-0,13x + 23$; $R^2 = 0,2$) y de 25 a 29 años (Tasa de fecundidad específica para el grupo de edad de 25-29 años, período 1996-2006 = $-1,62x + 74$; $R^2 = 0,9$) que presentan una tendencia decreciente. A diferencia del grupo de mujeres de origen

extranjero, los grupos de edad de 25 a 29, 30 a 34 y 35 a 39 años presentaron unas tasas de fecundidad superiores a la tasa de fecundidad general para todo el período en estudio. La tasa de fecundidad de mujeres de ≥ 40 años presentó un crecimiento lineal positivo (Tasa de fecundidad específica para el grupo de edad de ≥ 40 años, período 1996-2006 = $0,2x + 2,3$; $R^2 = 0,9$) mientras que para el grupo de mujeres de origen extranjero se mantuvo estable (Figura 10)

Figura 11. Evolución de las tasas específicas de fecundidad en función de la edad para las mujeres españolas, 1996-2006.



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno-Cavanillas. Fertility in Spain, 1996-2006: Foreign versus Spanish women. Gaceta Sanitaria 2009. 23 (Supl 1): 67-71.

4.4. Cuarto estudio ecológico de tendencias de base poblacional: Quinto, sexto y séptimo objetivos de investigación.

En España los embarazos de mujeres de 35 y más años fueron un 15% más frecuentes que en el resto de países de la Europa de los 15 países miembros durante el quinquenio

2000-2005. Junto a Irlanda e Italia, España presentó la mayor prevalencia, mientras que Portugal fue el país que presentó la prevalencia más baja (Tabla 10)

Tabla 10. Razón de prevalencias de nacimientos de mujeres mayores de 35 años para la Europa de los 15 países miembros (EU15), 2000-2005.

Países (UE15)	Nacidos vivos de madres \geq 35 años	Total de nacidos vivos	Prevalencia %	Diferencia de prevalencias	Razón de Prevalencias
Italia	750.190	3.176.749	23,6	4,6	1,24*
Irlanda	83.441	355.940	23,4	4,4	1,23*
España	566.354	2.585.701	21,9	2,9	1,15*
Suecia	110.412	579.153	19,1	0,1	1,01*
Holanda	228.506	1.193.527	19,1	0,1	1,01*
Luxemburgo	6.103	32.616	18,7	[-0,3]	0,98*
Alemania	797.526	4.318.210	18,5	[-0,5]	0,97*
Finlandia	62.703	340.619	18,4	[-0,6]	0,97*
Reino Unido	757.974	4.150.737	18,3	[-0,7]	0,97*
Austria	72.212	404.309	17,8	[-1,2]	0,94*
Francia	786.333	4.807.827	16,3	[-2,7]	0,86*
Grecia	101.912	626.738	16,2	[-2,8]	0,85*
Dinamarca	62.301	390.264	16,0	[-3,0]	0,84*
Portugal	100.083	678.359	14,8	[-4,2]	0,78*
Bélgica**	-	-	-	-	-
Total (EU15)	4.486.050	23.640.749	19,0	0	1

* P-value <0,01 basado en test χ^2 de Pearson, **No datos.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

Durante 1996-2005 en España se produjeron 148 muertes maternas. El análisis descriptivo detallado de las mismas nos confirmó una mediana anual de 15 muertes maternas IC95%=(10,3-19,3), con un rango intercuartil de 7 y un percentil p5 y p95 de 8 y 21 respectivamente. La razón de mortalidad materna para el período en estudio fue de 3,6 mujeres por cada 100,000 nacidos vivos con un IC95%=(3,1-4,3). Tomando como referencia el año 1996, la razón de mortalidad estandarizada presentó una tendencia creciente en el límite de la significación ($p=0,079$). Así, en el año 2005 las muertes maternas se incrementaron un 30% con respecto al año 1996. Al analizar la evolución de la mortalidad materna agregada en dos periodos quinquenales, nos confirmó que durante el quinquenio 2000-2005, comparado con el quinquenio 1996-1999, las muertes

maternas también se incrementaron un 30%, siendo sin embargo en este caso un aumento significativo (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución de la razón estandarizada de mortalidad en España, 1996-2005 (n: 148 muertes maternas; 4.062.685 nacidos vivos).

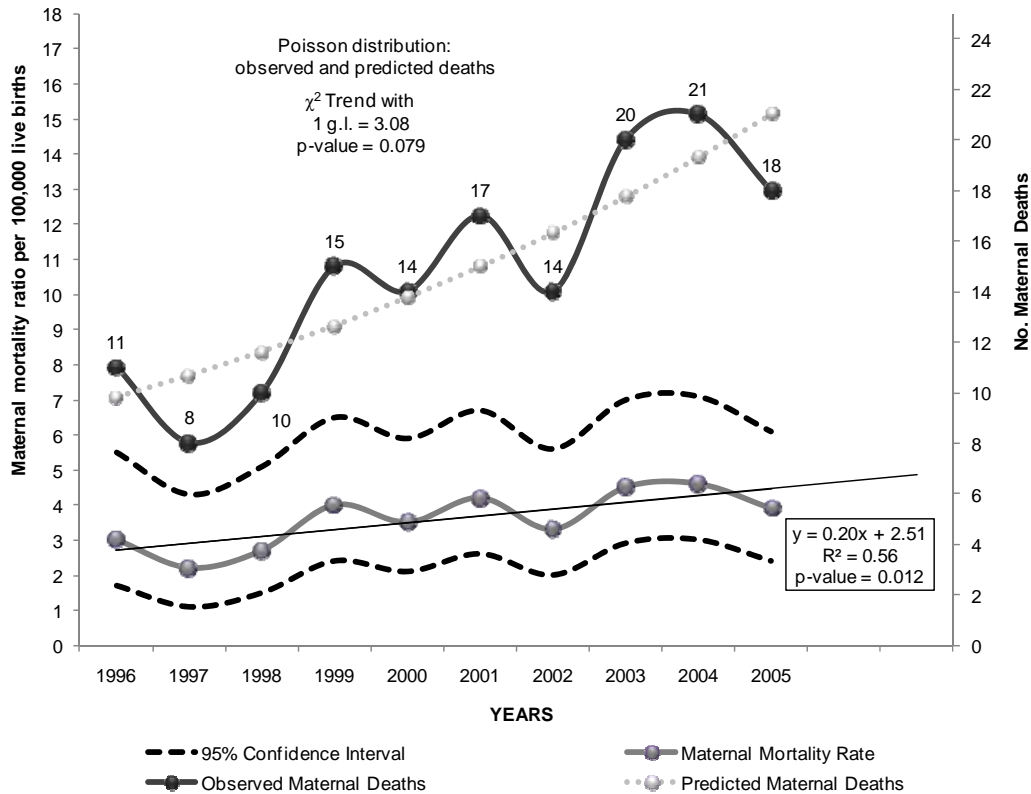
Años/Período	Muertes maternas	Nacidos vivos	RMM (IC95%)	RMS (IC95%)	P-Valor
1996	11	362.626	3,0 (1,7-5,5)	1	0,079*
1997	8	369.035	2,2 (1,1-4,3)	0,7 (0,5-1,1)	
1998	10	365.193	2,7 (1,5-5,1)	0,9 (0,6-1,3)	
1999	15	380.130	4,0 (2,4-6,5)	1,3 (0,9-1,7)	
2000	14	397.632	3,5 (2,1-5,9)	1,2 (0,9-1,6)	
2001	17	406.380	4,2 (2,6-6,7)	1,4 (0,9-1,8)	
2002	14	418.846	3,3 (2,0-5,6)	1,1 (0,8-1,5)	
2003	20	441.881	4,5 (2,9-7,0)	1,5 (1,2-1,9)	
2004	21	454.591	4,6 (3,0-7,1)	1,5 (1,2-2,0)	
2005	18	466.371	3,9 (2,4-6,1)	1,3 (0,9-1,7)	
1996 a 2000	58	1.874.616	3,1 (2,4-4,0)	1	< 0,013**
2000 a 2005	90	2.188.069	4,1 (3,3-5,1)	1,3 (1,1-1,6)	

Razón de mortalidad maternal (RMM), Razón de mortalidad estandarizada (RMS), * χ^2 Trend, ** χ^2 Pearson

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

La evolución de la razón de mortalidad materna para el período en estudio se ajusta a un modelo de crecimiento lineal. Los años 2003 y 2004 presentaron un exceso significativo de mortalidad (Tabla 11, figura 12)

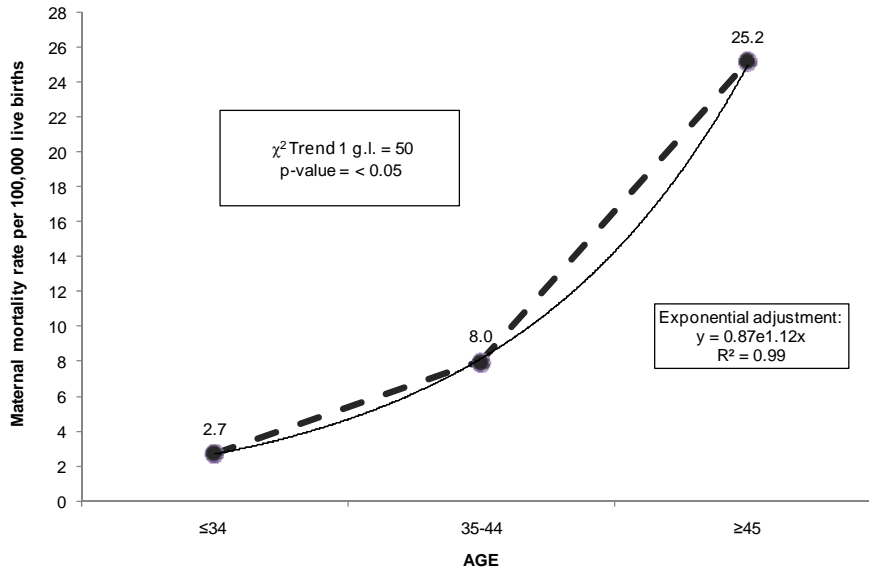
Figura 12. Evolución del número absoluto de muertes maternas y de la razón de mortalidad materna durante en España, 1996-2006 (n: 148 muertes maternas)



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

La evolución de las razones de mortalidad en función de la edad materna para la totalidad del período en estudio, también presentó una tendencia lineal creciente. Sin embargo, la curva que mejor explicó esta relación fue la de un ajuste a un crecimiento exponencial (Figura 13)

Figura 13. Razón de mortalidad materna en función de la edad materna en España, 1996-2006 (n: 148 muertes maternas)



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

Ajustado por el período en estudio, el grupo de edad materna comprendido entre los 35 y 44 años, en comparación al grupo de edad de menores de 34 años, presentó un riesgo de mortalidad tres veces superior (Tabla 12)

Tabla 12. Razón de Mortalidad materna en función de la edad materna en España, 1996-2006 (n: 148 muertes maternas)

	Coefficiente de regresión (Error estandar)	Riesgo Relativo (IC95%)	P-value
Período: 1996 -2005	0,04 (0,03)	1,04 (0,98-1,10)	0,181
Edad materna:			< 0,001
35 a 44 versus ≤34	1,05 (0,18)	2,90 (2,01-4,06)	
≥45 versus ≤34	4,50 (0,42)	89,2 (39,04-203,85)	

Goodness-of-fit χ^2 : 26.7, p= 0.421

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

Las características socio-demográficas referidas a la edad, el país de origen materno (España versus extranjero), la provincia de defunción y la causa de la muerte de las 41 madres que fallecieron durante los dos años con un exceso significativo de mortalidad (2003-2004) se resumieron en la tabla 13. Cabe destacar que en tan solo una provincia (Málaga) se produjo el 20% de las muertes, así como que el 32% de las mujeres fallecidas eran de origen extranjero y el 57% tenía más de 35 años.

Tabla 13. Razones de mortalidad materna, características socio-demográficas y causas de muerte según el código de la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE-10) de las muertes maternas ocurridas durante 2003-2004 en España (n: 41 muertes maternas, 896.472 nacidos vivos).

Variables	n, (%)	Total de nacidos vivos, (n)	RMM (IC95%)	
Provincia donde ocurrió la muerte				
Málaga	8 (19,5)	32.450	24,6 (10,6-48,6)	
Otras*	33 (80,5)	864.022	3,8 (2,6-5,3)	
Grupos de edad				
≤ 34	18 (43,9)	746.771	2,4 (1,4-3,8)	
35-44	21 (51,2)	149.049	14,1 (0,9-21,5)	
≥ 45	2 (4,9)	652	306,7 (34,4-1170,0)	
País de origen materno				
Extranjero	13 (31,7)	116.661	10,1 (0,6-1,9)	
España	28 (68,3)	779.811	3,6 (2,4-5,2)	
Causa y código según el CIE-10				
Embarazo que termina en aborto.	O00-O08	4 (9,7)	896.472	0,4 (0,1-1,1)
Edema, proteinuria e hipertensión durante el embarazo y puerperio.	O10-O16	10 (2,4)	896.472	1,1 (0,5-2,0)
Cuidados maternos relacionados con el feto y la cavidad amniótica y posibles problemas del parto.	O30-O48	5 (12,2)	896.472	0,5 (0,2-1,3)
Complicaciones del parto.	O60-O75	7 (17,1)	896.472	0,7 (0,3-1,6)
Complicaciones predominantemente relacionadas con el puerperio.	O85-O92	10 (24,4)	896.472	1,1 (0,5-2,0)
Otras problemas obstétricos no especificadas.	O95-O99	5 (12,2)	896.472	0,5 (0,2-1,3)

*Otras provincias (muertes, n): Alicante (3), Almería (1), Asturias (3), Badajoz (1), Baleares (1), Barcelona (5), Cádiz (1), Ceuta (1), Jaén (2), Las palmas (1), Lleida (1), Madrid (5), Murcia (1), Santa Cruz de Tenerife (2), Sevilla (1), Pontevedra (1), Valladolid (1), Zaragoza (1).

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Michèle Dramaix-Wilmet, Fernando Simón Soria, Juan Donado Campos, Dionisio Herrera Guibert. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in SPAIN: 1996-2005. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2009; 63:433-438.

4.5. Quinto estudio ecológico de base poblacional: Octavo objetivo de investigación.

Las razones de mortalidad materna fueron calculadas en función de la edad materna, la comunidad autónoma y la provincia dónde se produjo la muerte, el país de origen materno y finalmente la causa de la muerte según el código de la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión. En función del país de origen materno, fueron las mujeres provenientes del África Subsahariana las que presentaron las razones de mortalidad más elevadas. En función de las causas de muerte, las complicaciones del puerperio (O85-O99) con el 23,3% de los casos fueron las más frecuentes, seguidas por la hipertensión (O10-O16) con el 22,6% y las complicaciones del parto (O60-O75) con un 21,8% de los casos.

Tabla 14. Razones de mortalidad materna en función de la edad materna, el país de origen, la comunidad autónoma donde se produjo la defunción y la causa de muerte, 1999-2006 España (n: 133 muertes maternas)

Variables		Muertes, n(%)	Total nacidos vivos (n)	Razón de mortalidad maternal por 10 ⁵ nacidos vivos (IC95%)*
Edad materna	≤ 19	2 (1,5)	98.282	2,03 (0,24-7,35)
	20-29	36 (27,1)	1.250.968	2,88 (2,00-3,98)
	30-39	77 (57,9)	1.992.902	3,86 (3,05-4,83)
	≥ 40	18 (13,5)	106.636	16,88 (10,00-26,68)
País de origen	Ghana	1 (0,7)	512	1953,0 (49,46-10880,0)
	Mali	1 (0,7)	642	1558,0 (39,45-8679,0)
	México	1 (0,7)	2.288	437,10 (11,07-2435,0)
	Cuba	2 (1,5)	5.337	374,70 (45,38-1354,0)
	Senegal	1 (0,7)	2.999	333,40 (84,45-1858,0)
	Gambia	1 (0,7)	3.616	276,50 (70,04-1541,0)
	Nigeria	1 (0,7)	3.721	268,70 (68,06-1497,0)
	Ucrania	1 (0,7)	4.315	231,70 (58,69-1291,0)
	Colombia	3 (2,2)	29.856	10,05 (2,07-29,37)
	Reino Unido	1 (0,7)	9.976	10,02 (0,25-55,85)
	Argentina	1 (0,7)	11.544	8,66 (0,22-48,27)
	Ecuador	5 (3,7)	58.246	8,54 (2,78-20,03)
	China	1 (0,7)	14.282	7,00 (0,17-39,01)
	España	112 (84,2)	3.061.145	3,66 (3,01-4,40)
	Marruecos	1 (0,7)	83.026	1,20 (0,03-6,71)
	Otros†	0	157.283	-
Comunidad autónoma	Ceuta	1 (0,7)	9.300	10,75 (0,27-59,91)
	Asturias	6 (4,5)	56.979	10,53 (3,86-22,92)
	Andalucía	46 (34,6)	688.098	6,70 (4,90-8,91)
	Canarias	9 (6,8)	154.873	5,81 (2,65-11,03)
	Baleares	4 (3,0)	82.322	4,86 (1,32-12,44)
	Aragón	4 (3,0)	86.902	4,60 (1,25-11,78)
	Extremadura	3 (2,2)	79.820	3,76 (0,77-11,00)
	Cataluña	20 (15,0)	571.138	3,50 (2,14-5,40)

	Castilla y León	5 (3,7)	147.736	3,38 (1,10-7,89)	
	Murcia	4 (3,0)	126.669	3,16 (0,86-8,08)	
	Valencia	10 (7,5)	365.889	2,73 (1,31-5,02)	
	Madrid	14 (10,5)	513.792	2,72 (1,50-4,57)	
	Cantabria	1 (0,7)	37.120	2,69 (0,06-15,01)	
	Navarra	1 (0,7)	47.378	2,11 (0,05-11,76)	
	Galicia	3 (2,2)	160.926	1,86 (0,38-5,49)	
	Castilla La Mancha	1 (0,7)	138.555	0,72 (0,02-4,02)	
	País Vasco	1 (0,7)	150.071	0,66 (0,01-3,71)	
	Rioja	0	21.283	-	
	Melilla	0	9.937	-	
Causa y código de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10					
	Embarazo que termina en aborto.	O00-O08	13 (9,8)	3.448.788	0,37 (0,20-0,64)
	Edema, proteinuria e hipertensión durante el embarazo y puerperio.	O10-O16	30 (22,6)	3.448.788	0,87 (0,58-1,24)
	Otros problemas maternos predominantemente relacionados con el embarazo.	O20-O29	1 (0,8)	3.448.788	0,02 (0,00-0,16)
	Cuidados maternos relacionados con el feto y la cavidad amniótica y posible problemas del parto.	O30-O48	18 (13,5)	3.448.788	0,52 (0,30-0,82)
	Complicaciones del embarazo y parto.	O60-O75	29 (21,8)	3.448.788	0,84 (0,56-1,21)
	Complicaciones predominantemente relacionadas con el puerperio.	O85-O92	31 (23,3)	3.448.788	0,90 (0,61-1,28)
	Otras problemas obstétricos no clasificados.	O95-O99	11 (8,3)	3.448.788	0,32 (0,16-0,57)

* Fisher's exact test † 170 Nacionalidades sin casos de muerte maternal.

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999-2006. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Publicado online en enero de 2010.

En España durante 1996-2006, las mujeres de origen extranjero y las mujeres mayores de 40 años presentaron un riesgo de muerte materna superior. Ajustado por la comunidad autónoma donde se produjo la defunción, las mujeres de origen extranjero presentaron un riesgo de muerte materna un 67% superior que las mujeres españolas (Tabla 15)

Table 15. Riesgo relativo de muerte materna ajustado por la edad y el país de origen materno en España, 1999-2006 (n: 133 muertes maternas)

	Coefficiente (Error Estandar)*	Riesgo Relativo (IC95%)†	P-valor
Extranjeras vs. españolas	0,51 (0,17)	1,67 (1,20-2,33)	0,002
Edad materna:			
20 to 29 vs. ≤ 19 años	0,77 (0,50)	1,60 (0,60- 4,32)	> 0,05
30 to 39 vs. ≤ 19 años	0,47 (0,50)	2,20 (0,81-5,78)	> 0,05
≥40 vs. ≤ 19 años	2,25 (0,52)	9,50 (3,43-26,31)	< 0,001

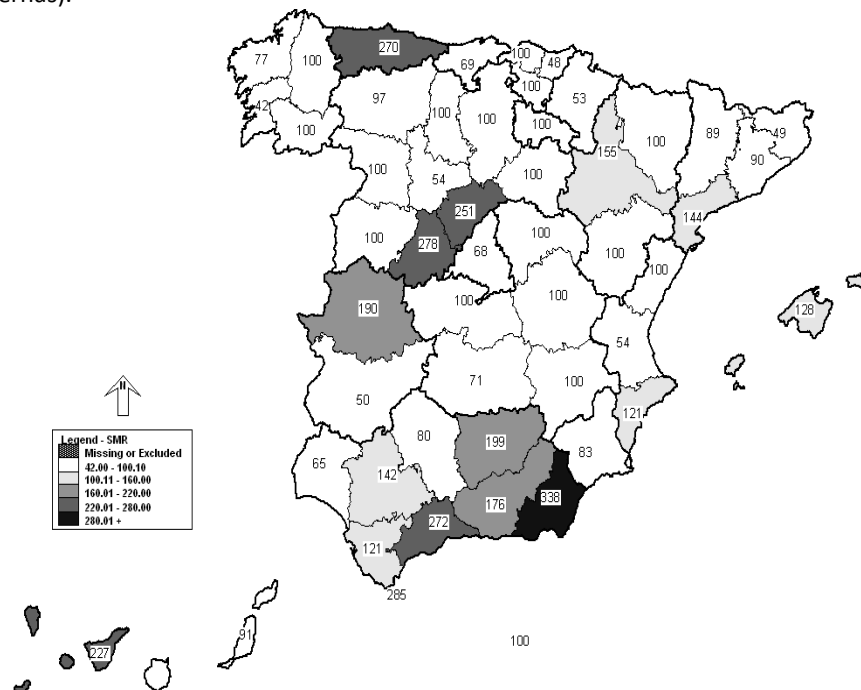
*Error estándar escalado usando la raíz cuadrada de la distribución χ^2 de Pearson basada en la dispersión.

† Riesgo relativo ajustado por comunidad autónoma.

Goodness-of-fit χ^2 : 131.8, p= 0.969. Deviance: 82.2

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999-2006. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Publicado online en enero de 2010.

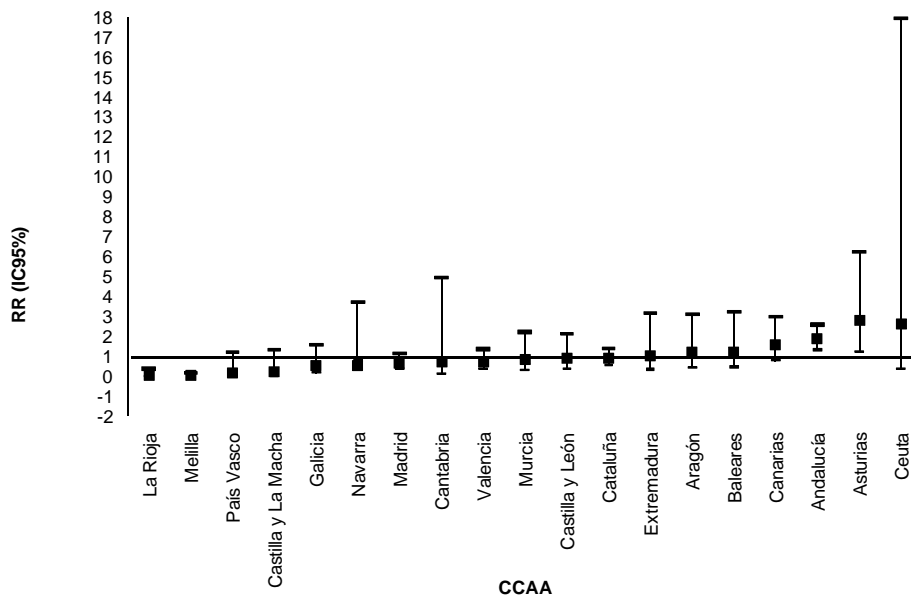
Independientemente de la edad materna, la representación desagregada a nivel provincial del riesgo de muerte materna en España, se caracteriza por una desigual distribución, con un claro exceso de mortalidad en el sureste peninsular (Figura 14)

Figura 14. Razones estandarizadas de mortalidad materna a nivel provincial en España, 1999-2006.(n: 117 muertes maternas).

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999-2006. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Publicado en enero de 2010.

Ajustado por el país de origen materno y la edad, dos comunidades autónomas presentan un exceso significativo de mortalidad materna: Andalucía (riesgo relativo: 1,84; IC95%= 1,32 a 2,57) y Asturias (riesgo relativo: 2,78 IC95%= 1,24 a 6,2). En Andalucía, solamente dos provincias presentaron un exceso significativo de mortalidad comparadas con el conjunto del país, en concreto estas dos provincias fueron Almería y Málaga (Figura 15)

Figura 15: Riesgo relativos de mortalidad materna en función de la comunidad autónoma ajustado por la edad y el país de origen de la madre en España, 1999-2006 (Muertes maternas, n: 133)



Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Aurora Bueno Cavanillas, Salvador De Mateo. Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999-2006. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Publicado en enero de 2010.

4.6. Sexto estudio observacional analítico de casos y controles apareados: Noveno objetivo de investigación.

Se comparan 133 casos con 532 controles emparejados por el año de defunción del caso (por lo tanto se analizaron 133 parejas de 1 caso por cada 4 controles). La media de edad materna para los casos fue de $33,1 \pm 6,3$ años y de $30,8 \pm 5,1$ años para los controles, respectivamente.

En total, el 15,8% (n= 21) de los casos y el 9,7% (n= 52) de los controles eran de origen extranjero. Entre los casos, 12 (57%) eran madres originarias de América central y del sur, 5 (24%) del África Subsahariana. Las cuatro restantes (19%) eran originarias de Ucrania, Reino Unido, Marruecos y China. En el análisis univariante por cada incremento de un año el riesgo de muerte materna se incrementaba un 8% (1,08; IC95%= 1,04-1,12). La tabla 16 presenta el análisis del riesgo de muerte materna ajustado por la edad y el país de origen materno. En España, entre 1999 y 2006, el riesgo de muerte materna fue un 87% superior par a las madres de origen extranjero frente a las madres españolas. Finalmente, la fracción etiológica de la exposición del país de origen materno para las madres de origen extranjero fue del 45,3% (IC95% = 2,0-88,8)

Tabla 16. Riesgo de muerte materna en función de la edad y el país de origen materno en España, 1996-2006: Regresión logística condicional (n: 665; 133 parejas de 1 caso por cada 4 controles)

VARIABLES	Casos, n (%)	Controles, n (%)	Odds Ratio (IC95%)
Edad materna			
≥40	18 (13,5)	21 (4,0)	4,38 (0,82-23,51)
30-39	77 (58,0)	303 (57,0)	1,24 (0,26-5,88)
20-29	36 (27,0)	199 (37,4)	0,81 (0,16-3,87)
≤19	2 (1,5)	9 (1,7)	1
Origen materno			
De origen extranjero	21 (15,8)	52 (9,7)	1,87 (1,04-3,34)
Españolas	112 (84,2)	480 (90,2)	1

Fuente: Miguel Ángel Luque Fernández, Ignacio Gutiérrez Garitano, Aurora Bueno Cavanillas. Increased risk of maternal deaths associated with foreign origin in Spain: A population based case-control study. European Journal of Public Health. Aceptado para publicación en Diciembre de 2009.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

5.1. La fecundidad y el país de origen materno: Diferentes patrones de fecundidad.

A pesar de la baja fecundidad hallada en España durante 1996-2006 con un Índice Sintético de Fecundidad de 1,2 hijos de media por mujer en edad reproductiva, en 2006 se produjo un ligero aumento de dos décimas (índice de 1,4). [1] Este cambio obedece al continuo incremento durante los últimos años de la fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera. Diferentes estudios han hallado una fecundidad superior de las mujeres de origen extranjero a nivel local, sea en determinadas provincias o en comunidades autónomas españolas. [3, 26-30, 36-38, 60] Sin embargo, los resultados de esta tesis son los primeros que describen el impacto de la fecundidad de las mujeres de origen extranjero sobre la fecundidad general en España durante el período 1996-2006.

El análisis comparado de la fecundidad en España ha puesto de manifiesto una **elevada fecundidad de las mujeres menores de 19 años de origen extranjero**. Dado que el embarazo de mujeres adolescentes es un importante problema de salud pública, este hallazgo es importante para la planificación de políticas de salud pública relacionadas con la reproducción a nivel nacional. En este sentido, diferentes autores también han puesto de manifiesto la elevada incidencia de embarazos en inmigrantes adolescentes en los países desarrollados, generalmente asociada a las diferencias socioeconómicas y culturales de los grupos implicados. [43-45, 120-126]

Otro importante resultado a discutir está relacionado con la fecundidad de las mujeres de edades avanzadas. Nuestro estudio confirma una **tendencia creciente de la fecundidad de las mujeres españolas mayores de 35 años**. En los últimos años se ha puesto de manifiesto un problema de baja fecundidad en la población española en general, sin embargo resulta paradójico que la fecundidad de mujeres en edades avanzadas no ha dejado de aumentar. [5, 67] Son muchas las explicaciones causales postuladas al respecto. Sin embargo, cabe destacar el retraso de la maternidad y la edad materna avanzada como una de las principales causas de este descenso de la fecundidad.

[7, 8, 127] En cualquier caso, este fenómeno ha provocado un aumento de la prematuridad, de bajo peso al nacer y de la mortalidad fetal tardía, fuertemente asociada ésta última con la edad materna avanzada. [63]

Siguiendo con la discusión de la edad materna avanzada, también resulta paradójico el hallazgo de una **elevada fecundidad de las mujeres de origen extranjero mayores de 40 años**. Este hecho nos lleva a preguntarnos qué factores pueden explicar este hallazgo. Desde luego que para la interpretación de este resultado se requiere identificar qué grupos de nacionalidades explican esta diferencia. Si esta elevada fecundidad fuera debida a las mujeres de más de 40 años provenientes de la Europa de los 15, la interpretación de este hallazgo posiblemente estaría asociado a las técnicas de reproducción asistida. Ahora bien, si este aumento fuera debido fundamentalmente a la fecundidad de las mujeres extranjeras originarias de países en vías de desarrollo, la interpretación de los hallazgos sería diferente y quizás relacionada con la multiparidad de este grupo de mujeres. Desde luego que la realización de estudios cualitativos ayudaría a profundizar en el conocimiento de los factores culturales y sociales ligados a las diferencias de fecundidad entre las madres de diferentes orígenes.

El análisis del efecto de la edad y el período en las tasas de fecundidad en España durante el período 1996-2006, ha desvelado **un patrón de fecundidad manifiestamente diferente entre mujeres de origen extranjero y mujeres españolas, caracterizado por una fecundidad notablemente superior de las mujeres de origen extranjero**. La elevada fecundidad de las mujeres extranjeras es debida en gran medida a las menores de 30 años, mientras que en las españolas, el patrón de fecundidad está fuertemente influenciado por las mujeres mayores de 30 años. La evolución de la fecundidad de las mujeres españolas presenta una tendencia creciente, debida fundamentalmente al aumento continuado en el tiempo de las tasas de fecundidad de las mujeres mayores de 35 años, mientras que la fecundidad de las mujeres extranjeras, a lo largo del período en estudio, tiende a disminuir y estabilizarse. Este fenómeno de adaptación de las mujeres de origen extranjero a los patrones reproductivos de la población de acogida ha sido

descrito en la literatura, además las diferencias encontradas respecto al patrón reproductivo pueden estar asociadas con diferencias sociales y culturales en función del origen materno. [128]

Ente **las limitaciones** del análisis comparado de la evolución y tendencia de la fecundidad en España, hay que tener en cuenta que el proceso masivo de regularización de inmigrantes acontecido en el año 2000 puede estar sesgando la interpretación del descenso de la fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera. La regularización supuso la inscripción en los registros municipales del Padrón Municipal de habitantes de cientos de miles de inmigrantes irregulares, aumentando el denominador en el cálculo de las tasas. Por lo tanto, el descenso brusco de la fecundidad de mujeres extranjeras observado en el año 2000 puede estar relacionado con este fenómeno. [129, 130] Dado que todos los nacimientos acontecidos en territorio español, ya sean de madre extranjera en situación legal o irregular, tienen la obligación legal de ser inscritos en el registro civil para que el recién nacido adquiera sus derechos civiles y de filiación, el numerador de las tasas de fecundidad no ha sido afectado por este proceso, por lo que las tasas anteriores al año 2000 podrían estar sobreestimadas. Teniendo en cuenta esta limitación, la tendencia de la serie de las tasas anuales de fecundidad general para el grupo de mujeres de nacionalidad extranjera se calculó a partir del año 2000, considerando que las tasas a partir de este año eran más fiables. Otra limitación es la ausencia de información referida al total de mujeres en edad reproductiva para el año 1987 como consecuencia de la entrada en vigor de la Ley 4/1996 (informatización de los datos del Padrón). De cualquier forma, la imputación del total de mujeres de 15 a 49 años aplicada para el año 1997, obtenida a partir de la información de los años 1996 y 1998, es una buena aproximación a los datos reales.

Los resultados confirman que durante 1996-2006, el patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras fue marcadamente diferente al de las mujeres españolas. Las mujeres extranjeras tuvieron más hijos (dos hijos de media por mujer en edad reproductiva frente a uno para las españolas) y a edad más temprana. La tendencia

creciente observada en la fecundidad de las mujeres españolas es debida sobre todo al aumento de la fecundidad de las mujeres mayores de 35 años. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras comparado con el de las españolas, se ha caracterizado fundamentalmente por una mayor fecundidad, muy acentuada en el grupo de mujeres menores de 19 años.

5.2. Mortalidad fetal tardía, bajo peso y prematuridad en función de la edad materna.

La progresiva disminución de la mortalidad fetal tardía experimentada a lo largo del siglo XX se ha relacionado clásicamente con los avances sociales y económicos acontecidos, entre los que cabe destacar la mejora generalizada del nivel y las condiciones de vida, la universalización y la gratuidad de los cuidados prenatales y los cambios diagnósticos y terapéuticos en perinatología. [5, 131-134] Sin embargo, los resultados de esta tesis revelan que la disminución global de las muertes fetales tardías descrita durante el período 1996-2006, no se distribuye homogéneamente entre diferentes grupos de edad materna. **Si bien la mortalidad fetal tardía disminuye claramente entre las madres menores de 35 años, sucede todo lo contrario para las mayores de 35 años y muy particularmente para las mayores de 45 años.**

La tasa de mortalidad fetal tardía en España es una de las más bajas de Europa, donde varían entre 3 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos en Suecia y 9 en Grecia. En general, los países con baja prevalencia de tabaquismo suelen presentar tasas de mortalidad fetal tardía más bajas. [135-140]

Los resultados de esta tesis confirman que **la edad materna avanzada es un claro factor de riesgo para la mortalidad fetal tardía, el bajo peso al nacer y para la prematuridad en España.** Este es un hallazgo esperado y consistente con la bibliografía revisada, [18, 64, 66, 141-144] sin embargo, es la primera vez que se analiza el efecto de

la edad materna avanzada sobre la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer para el conjunto del país durante el período 1996-2006. Diferentes autores también han puesto de manifiesto que el riesgo de mortalidad fetal tardía es marcadamente superior para madres con un bajo estatus social y económico y un bajo nivel de educación. [17, 18, 120, 121, 137, 145-152]

Entre **las limitaciones** de los resultados asociados con la mortalidad fetal tardía, hay que citar el infra-registro de la mortalidad perinatal en las estadísticas oficiales de España, [153, 154] circunstancia que puede haber desplazado los resultados presentados hacia la no asociación, infra-estimando el riesgo hallado en el presente estudio. A pesar de la posible infra-declaración, la asociación encontrada es fuerte y significativa, por lo tanto, la validez de los resultados se ve reforzada y la relación entre la edad materna avanzada y la mortalidad fetal tardía es confirmada. Otra limitación, relacionada con el tipo de estudio empleado, es la falacia ecológica. Las medidas de asociación y de impacto encontradas, no pueden ser interpretadas como el riesgo individual de una mujer de determinada edad, sino que estas deben interpretarse a nivel agregado. Además, los resultados de las medidas de riesgo expresadas en razones de tasas y fracciones etiológicas pueden estar confundidas con otros factores no controlados por este estudio. [59, 155, 156] De entre todos estos factores, la prematuridad y la edad materna han sido los únicos que se han podido controlar. Finalmente nos encontramos con un 5% de pesos de los recién nacidos no registrados en la base de datos para los diez años en estudio.

A pesar de las limitaciones, este estudio ha revelado un **cambio en el patrón epidemiológico de la fecundidad y de la morbi-mortalidad feto-neonatal durante el período 1996-2005 en España**. La asociación entre la edad materna avanzada y el mayor riesgo de morbi-mortalidad feto-neonatal, muy marcado a partir de los 45 años, se debe al aumento de la fertilidad de las mujeres a edades avanzadas. Por lo tanto, hay que preguntarse qué impacto están teniendo las técnicas de reproducción asistida en el aumento de la fertilidad de estos grupos de edad y si estas últimas aumentan el riesgo de morbi-mortalidad feto-neonatal. En este sentido, una reciente revisión sistemática de la

literatura publicada en "Lancet", diferentes meta-análisis y otros estudios encuentran un mayor riesgo de morbi-mortalidad feto-neonatal para los niños provenientes de embarazos conseguidos mediante las técnicas de reproducción asistida. [9, 157-165] Estas técnicas entre otras muchas indicaciones se están utilizando para conseguir embarazos en los casos de una fertilidad natural disminuida entre las mujeres de edades avanzadas. Sería importante, establecer el riesgo de mortalidad fetal tardía y morbi-mortalidad neonatal asociado a las técnicas de reproducción asistida independientemente de la edad materna. Así podríamos obtener el riesgo atribuible a estas técnicas ajustado por la edad materna en España.

En definitiva, **podemos destacar** que el importante aumento de los embarazos en mujeres mayores de 35 años ha provocado un marcado aumento de la morbi-mortalidad feto-neonatal. En términos de impacto a nivel de salud pública, esta situación se manifiesta con elevada fracción etiológica de mortalidad fetal tardía para la edad materna avanzada y unas altas prevalencias de prematuridad y bajo peso al nacer, con la consiguiente repercusión que a nivel económico supone la atención hospitalaria de la morbi-mortalidad feto-neonatal. [166-168]

5.3. Bajo peso al nacer en función del país de origen materno.

Con respecto el bajo peso al nacer, se confirma la existencia de desigualdades en función del origen materno durante el período 1996-2006. En concreto se han detectado dos patrones de bajo peso al nacer muy diferenciados: Uno caracterizado por estar estrechamente relacionado con los recién nacidos de mujeres adolescentes de origen extranjero no pertenecientes a la Europa de los 15, y el otro con la edad avanzada y los embarazos múltiples en las mujeres originarias de la Europa de los 15 (incluida España). De cualquier forma, los recién nacidos de madres de origen extranjero comparados con los de las mujeres españolas, tienen una probabilidad superior de presentar bajo peso al nacer. En este sentido, diferentes autores han puesto de manifiesto un mayor riesgo de

bajo peso al nacer de los recién nacidos de mujeres inmigrantes en los países desarrollados, fenómeno que puede ser explicado por factores relacionados con las desigualdades sociales en salud. [42, 46, 48, 125, 169-173]

En lo que se refiere a la interpretación de estos resultados, una serie de estudios estiman que aproximadamente el 5% de todos los nacidos vivos en Europa son atribuibles a los tratamientos de reproducción asistida, ampliamente aplicadas entre las madres de edad avanzada. La edad materna avanzada está estrechamente asociada a un mayor riesgo de bajo peso al nacer. [63, 174] Según los resultados de esta tesis, las mujeres originarias de los países de la Europa de los 15 (incluida España) registraron la mayor prevalencia de embarazos múltiples y de embarazos a edades avanzadas (≥ 40 años). Las madres inglesas que han dado han dado a luz en España durante el período 1996-2006, son el mejor ejemplo. Además, presentaron el mayor riesgo de bajo peso al nacer de entre todas las mujeres originarias de los países de la Europa de los 15. Por consiguiente, entre las mujeres europeas, la probabilidad de dar a luz un recién nacido de bajo peso está asociada con la combinación de la edad materna avanzada y los embarazos múltiples. La edad avanzada y los embarazos múltiples están íntimamente relacionados con las técnicas de reproducción asistida, por lo tanto, podemos deducir que muy probablemente el bajo peso al nacer entre las madres europeas que dieron a luz en España durante el período en estudio está asociado con las técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, entre las mujeres extranjeras no europeas, el bajo peso al nacer se distribuye entre todos los grupos de edad materna y tanto para los nacimientos simples como para los múltiples. En este caso, son las madres rumanas las que mejor representa este patrón de riesgo. Por lo tanto, cabe presumir que en la génesis del bajo peso al nacer de los nacimientos de niños de madres no europeas en España, existen otros factores de carácter social, no controlados por el presente estudio, que pudieran explicar la mayor probabilidad de bajo peso al nacer. En este sentido, muchos autores han puesto de manifiesto que las mujeres inmigrantes en los países desarrollados presentan peores resultados obstétricos y perinatales comparados con los de las madres autóctonas del país de acogida. [27-30, 39-43, 45, 46, 48, 59, 61, 62, 120, 175]

Llegados a este punto se hace necesario remarcar la importancia de la realización de análisis comparativos de los indicadores de salud perinatal y reproductiva en función del origen materno en los países desarrollados, con el objetivo de buscar desigualdades, ponerlas de manifiesto y planificar los mecanismos necesarios para reducirlas y/o eliminarlas. [47, 103, 104]. Diferentes investigaciones han demostrado que comparar resultados mediante la etiqueta de "inmigrante" frente a "no inmigrante" no es informativo porque "los inmigrantes" son un grupo extremadamente heterogéneo. Por lo tanto, se hace difícil interpretar los resultados obtenidos de los estudios que han utilizado estas comparaciones, con el fin de determinar su pertinencia para la política y la práctica. Ahora bien, en las comparaciones llevadas a cabo en esta tesis se ha intentado comparar grupos homogéneos mediante una etiqueta reconocida internacionalmente y propuesta por el informe EUROPERISTAT como es el país de origen materno. De esta forma se ha evitado el uso de conceptos ambiguos y heterogéneos como el de "inmigrantes". [104]

Entre **las limitaciones** de los resultados del bajo peso al nacer en función del origen materno cabe destacar la falta de información sobre otros posibles factores biológicos, sociales, económicos y ambientales asociados con la génesis del bajo peso a la nacer. [174] Esta información no se ha podido utilizar, ya sea por no ser recogida en el Boletín Estadístico del Parto, o porque tras la depuración y análisis de la base de datos se comprobó que esta información no era biológicamente plausible, como por ejemplo para la variable semanas de gestación.

Un aspecto que aporta un valor añadido a esta tesis es la magnitud de la información gestionada (datos de todos los nacimientos durante un período de diez años). Es bien conocido que la identificación de cambios de tendencias y de patrones específicos de los fenómenos de salud y enfermedad en poblaciones humanas son los objetivos fundamentales de la vigilancia epidemiológica en salud pública. [176] En esta línea, los datos de esta tesis han puesto de manifiesto un patrón diferenciado de la prevalencia de bajo peso al nacer en España en función del país de origen materno, lo que

sin duda alguna contribuye a la mejora de la comprensión y al conocimiento del patrón reproductivo, lo que a su vez puede servir como herramienta para la toma de decisiones y la planificación de las intervenciones preventivas en materia de salud reproductiva para el futuro.

Los resultados de esta tesis han puesto de manifiesto que las madres de origen extranjero en España durante el período 1996-2006, tuvieron una mayor probabilidad de tener un recién nacido de bajo peso y embarazos en adolescentes, mientras que las madres europeas, incluidas las españolas, presentaron una mayor prevalencia de embarazos múltiples y a edades avanzadas. Estos resultados son de gran valor para la toma de decisiones en materia de salud reproductiva en el ámbito de la salud pública.

5.4. Evolución y tendencia de la mortalidad materna en España.

Desde 1930 hasta los años 80, la mortalidad materna presentó un claro descenso en la mayoría de países Europeos y posteriormente permaneció estable. [80-82] En la década de los 90, diferentes autores predijeron un aumento de la mortalidad materna para principios del S.XXI en Europa y España. [83, 84] De acuerdo a estas predicciones, los resultados de esta tesis confirman un **cambio de tendencia** en la evolución de la mortalidad materna en España durante el decenio 1996-2005, caracterizado por un **incremento de la mortalidad materna**.

En España, el riesgo de mortalidad materna ha crecido exponencialmente en función de la edad de las madres durante el decenio 1996-2005. De igual forma, es importante remarcar, que es la primera vez que se pone de manifiesto el elevado porcentaje de muertes maternas entre la población extranjera residente en España, las cuales representaron el 36% del total de muertes maternas durante el bienio 2003-2004. En este sentido, otros estudios han identificado a las mujeres en edad reproductiva avanzada y a las inmigrantes como grupos de riesgo para la mortalidad materna. [18, 39,

64, 65, 73, 74, 77, 79, 84, 86, 143, 177-185] Sin embargo, con los datos de esta primera aproximación a la mortalidad materna en España, no podemos precisar el país de origen de entre el 36% del total de muertes de madres extranjeras descrito en España para el bienio 2003-2004. Un estudio europeo sobre la mortalidad materna ponía de manifiesto que existe una gran disparidad en términos de acceso a la salud entre las madres inmigrantes y las poblaciones nativas. Problemas de comunicación entre los profesionales sanitarios y las pacientes inmigrantes se han postulado como un factor clave para poder explicar este problema. [42, 81, 82, 186-188]

De acuerdo a los datos de Eurostat, la edad media en el primer embarazo de las mujeres en la mayoría de los países europeos ha aumentado en los últimos años. [89] Los determinantes de este proceso de retraso de la maternidad están relacionados con los cambios sociales, económicos y culturales acontecidos en las sociedades occidentales en el último tercio del siglo XX. En concreto, en España, la incompatibilidad de la conciliación entre la vida laboral y familiar, la ausencia durante años de políticas protectoras de la maternidad o la progresiva medicalización del embarazo y el parto se han postulado como determinantes del aumento de la edad media de las madres en su primer embarazo.[5, 90] Además, la evolución de las técnicas de reproducción asistida, las diferentes pruebas de diagnóstico prenatal, la interrupción del embarazo de forma legal tras el diagnóstico prenatal de defectos congénitos y la práctica de cesáreas con mayor seguridad para la madre y el feto, suponen mayores garantías de seguridad para que las mujeres puedan retrasar la maternidad con cierta tranquilidad. [67, 189]

Es así como puede explicarse que España e Italia con unos de los índices sintéticos de fecundidad de los más bajos de Europa (entre 1,2 y 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva), son los dos países con el mayor número de clínicas de reproducción asistida (115 y 182 respectivamente). Pero además, presentan una prevalencia de partos en mujeres mayores de 35 años de las más altas de Europa. [190-192] Este cambio del patrón de la fecundidad, ha llevado a algunos autores a predecir futuros aumentos de la mortalidad materna. [83, 84]

El análisis descriptivo individual de las muertes maternas acontecidas durante el bienio 2003-2004 (este bienio presentó un exceso significativo de mortalidad en comparación al resto de los años del período en estudio) proporcionó la posibilidad de detectar **un clúster** (exceso significativo de muertes) de mortalidad en una provincia española. Encuestas confidenciales llevadas a cabo en Francia, Reino Unido y Holanda en la década de los 90 estimaron que la proporción de muertes maternas que no se beneficiaron de un nivel óptimo de cuidados se producía entre el 50% y el 80% de los casos revisados. Además, este es un factor que podría explicar la diferencia de mortalidad materna entre regiones. [74, 76, 86, 92, 179, 184, 193]

Es por esta razón que las investigaciones confidenciales sobre la muerte materna son indispensables para obtener una imagen más fiable de lo acontecido. Estas investigaciones exigen que se haga todo lo necesario para reunir todas las variables de información posibles sobre el evento. En el Reino Unido desde 1952 y posteriormente en Holanda, llevan a cabo investigaciones individualizadas de las muertes maternas acontecidas a nivel nacional. [74, 76, 77, 179, 194]

En cuanto a **las limitaciones** del estudio hay que poner de manifiesto que cuando hablamos de riesgo de mortalidad materna asociado a la edad, éste no es interpretable a nivel individual, de lo contrario estaríamos cometiendo una falacia ecológica. Diferentes autores han puesto de manifiesto los problemas de sub-registro e infra-declaración de las muertes maternas en diferentes países europeos y España, por lo tanto, los resultados de nuestro estudio podrían estar sub-estimados. [153, 181, 195-197] Debemos ser prudentes en la interpretación de los resultados dado que las distribuciones de probabilidad para eventos poco frecuentes incrementan el riesgo de error tipo I y, a veces, nos proporcionan p-valores difíciles de interpretar. Para solucionar este problema, en el análisis de los datos, se ha intentado aportar mayor consistencia a los resultados sumando las muertes maternas en dos períodos de cinco años para después hacer las comparaciones quinquenales. También debemos ser prudentes en la interpretación del

clúster de mortalidad detectado. Para una correcta interpretación deberíamos disponer de series de tiempo más largas. Igualmente la mayoría de los clúster con resultados adversos en salud reproductiva, es muy probable que sean sucesos aleatorios. Sólo una muy pequeña proporción es causada por agentes ambientales que podrían ser identificados por la investigación epidemiológica exhaustiva.[198-200]

El cambio, en el patrón de la mortalidad materna detectado con una tendencia creciente y un incremento del riesgo en edades maternas avanzadas, la detección de un clúster geográfico con un exceso de mortalidad, así como la elevada prevalencia de embarazos en mujeres de 35 y más años en España con respecto a otros países europeos, justifican la necesidad de una vigilancia epidemiológica más intensa y detallada de un fenómeno evitable, como lo es la mortalidad materna.

Sería deseable evaluar el sub-registro y la notificación, implementar una vigilancia activa para la detección de clúster geográficos, emplear encuestas cualitativas para el análisis de las circunstancias socio-económicas y asistenciales que rodearon las muertes, así como análisis cuantitativos comparados en el ámbito Europeo, nacional y regional. Estas medidas son de gran valor para la comprensión y caracterización de un fenómeno evitable, como lo es la muerte materna, con la finalidad de dotar de argumentos y criterios las intervenciones encaminadas a su prevención.

5.5. Desigualdades geográficas y sociales de la mortalidad materna en España.

Además del cambio de tendencia en la mortalidad materna, los resultados de esta tesis han desvelado **desigualdades geográficas** por comunidades autónomas y provincias, así como **desigualdades sociales** en función del país de origen materno en relación con la mortalidad materna en España.

Es la primera vez que un estudio pone de manifiesto **una mayor tasa de mortalidad materna entre las mujeres de origen extranjero en España**. Este resultado coincide con la literatura internacional, según la cual, en diferentes países desarrollados se han identificado como grupos a riesgo para la mortalidad materna a las mujeres de edad avanzada y a las mujeres inmigrantes provenientes de países en vías de desarrollo. [18, 39, 64, 65, 73, 74, 77, 79, 84, 86, 143, 177-185] En Estados Unidos y en Europa se han postulado como posibles causas de esta diferencia de mortalidad, la disparidad en el acceso a los servicios sanitarios asistenciales y preventivos entre las madres autóctonas e inmigrantes, así como problemas de comunicación entre los trabajadores sanitarios y las mujeres inmigrantes. [42, 81, 82, 186-188] Si la nacionalidad o el país de origen de la madre son o no un factor de riesgo por sí mismas es un debate al que se oponen autores que desde el ámbito de la epidemiología social catalogan a estas variables como constructos sociales que engloban más significados como cultura, economía y estado de salud. [187]

Con respecto a las desigualdades geográficas de la mortalidad materna identificadas en función de las provincias y comunidades autónomas en España, encuestas confidenciales realizadas en el Reino Unido y Holanda en los años noventa, estimaron que la proporción de muertes maternas que no se beneficiaron de unos cuidados de un nivel óptimo alcanzaba el 50-80% de los casos revisados. Consecuentemente, este es un factor que puede explicar las diferencias de mortalidad materna entre regiones. En este sentido, la investigación de casos mediante encuestas confidenciales es una herramienta fundamental para conocer los factores determinantes que rodearon la muerte materna. Estas encuestas cualitativas comenzaron a desarrollarse Reino Unido en 1952 y posteriormente en Holanda. [74, 76, 86, 92, 179, 184, 193]

En cuanto a las **limitaciones** de esta aproximación ecológica de la explicación de la mortalidad materna hay que destacar la falacia ecológica. El hecho de haber usado los datos agregados nos impide interpretar el riesgo de muerte maternal desde una perspectiva individual. En cualquier caso, el último estudio de esta tesis por artículos

resuelve esta limitación mediante un estudio observacional de casos y controles. Otra importante apreciación está relacionada con la significación estadística de las medidas de riesgo presentadas. La distribución de probabilidad de eventos poco frecuentes incrementa el riesgo de cometer un error tipo I, y consecuentemente los p-valores resultan difíciles de interpretar. Para una correcta interpretación del riesgo de mortalidad materna en función del origen materno hubiera requerido analizar un mayor período de tiempo, sin embargo el país de origen materno en los certificados de defunción es registrado y documentado solamente desde 1999. Siguiendo en esta misma línea, la mayoría de los clúster espaciales de eventos adversos, como la mortalidad materna, identificados en salud reproductiva son efectos aleatorios y en solo una muy pequeña proporción son debidos a causas identificables mediante una exhaustiva investigación epidemiológica. [198, 199] Finalmente hay que remarcar el efecto del infra registro de la mortalidad materna tanto en España como a nivel internacional. Por ello, las razones de mortalidad estandarizadas por la edad presentadas como medida del riesgo de mortalidad, podrían estar infra estimadas. [153, 181, 195-197]

En síntesis, se han encontrado desigualdades geográficas, así como un mayor riesgo de mortalidad materna para el grupo de mujeres de origen extranjero. La mortalidad materna es una causa de muerte prevenible y estrechamente relacionada con la calidad de la asistencia sanitaria, así como con factores sociales y económicos. La calidad de la asistencia sanitaria brindada a las mujeres embarazadas es un elemento crucial que puede explicar las diferencias de tasas de mortalidad entre regiones o grupos específicos. [76, 77] Esta situación justifica la necesidad de una vigilancia epidemiológica más intensa y detallada de un fenómeno prevenible como la mortalidad materna. En Estados Unidos desde 1987 está funcionando un sistema de vigilancia específico de la mortalidad materna y en diferentes países europeos se llevan a cabo rutinariamente encuestas cualitativas confidenciales de cada caso de muerte materna acontecida. [76, 77, 179, 187]

5.6. El riesgo de mortalidad materna en función del país de origen materno.

Los resultados anteriormente discutidos han puesto de manifiesto un mayor riesgo de mortalidad materna para las mujeres de origen extranjero en España. Pero sin embargo, el diseño de los estudios (ecológicos) y las medidas de asociación utilizadas impedían interpretar este riesgo a nivel individual. Es por esto que este último estudio de casos y controles confirmó, a nivel individual, el mayor riesgo de mortalidad materna de las mujeres de origen extranjero, siendo este el primer estudio que pone de manifiesto esta asociación en España.

5.7. Conclusiones:

- 1.** El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras durante el período 1996-2006 fue marcadamente diferente al de las mujeres españolas. Las mujeres extranjeras tuvieron más hijos y a edad más temprana. La tendencia creciente observada en la fecundidad de las mujeres españolas es debida sobre todo al aumento de la fecundidad de las mujeres mayores de 35 años. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras comparado con el de las españolas, se ha caracterizado fundamentalmente por una mayor fecundidad, muy acentuada en el grupo de mujeres menores de 19 años.
- 2.** Durante 1996-2005, el importante aumento de los embarazos en mujeres mayores de 35 años en España ha provocado un marcado aumento de la morbi-mortalidad feto-neonatal. En términos de impacto a nivel de salud pública, esta situación se manifiesta con elevada fracción etiológica de mortalidad fetal tardía para la edad materna avanzada y unas altas prevalencias de prematuridad y bajo peso al nacer, con la consiguiente repercusión que a nivel económico supone la atención hospitalaria de la morbi-mortalidad feto-neonatal.

- 3.** Las madres de origen extranjero en España durante el período 1996-2006, tuvieron una mayor probabilidad de tener un recién nacido de bajo peso y embarazos en adolescentes, mientras que las madres europeas, incluidas las españolas, presentaron una mayor prevalencia de embarazos múltiples y a edades avanzadas.

- 4.** Durante el período 1996-2006 se ha producido un cambio en el patrón de la mortalidad materna en España caracterizado por una tendencia creciente y un incremento del riesgo de mortalidad materna a edades avanzadas.

- 5.** Durante el período 1996-2006 se han encontrado desigualdades geográficas de la mortalidad materna en España, así como un mayor riesgo de mortalidad materna para las mujeres de origen extranjero.

6. DISCUSSION AND CONCLUSIONS:

6.1. Fertility and maternal country of origin: Different patterns of fertility.

Despite the low fertility rate experienced in Spain during 1996-2006, with an average of 1.2 children per woman, there was a slight increase of two-tenths (1.4) in 2006. This increase was driven by the continued increase over the last few years in the fertility of Spanish women over 35 years of age and women of foreign nationality. Different studies have shown a higher fertility of women of foreign origin in certain provinces and autonomous communities in Spain. [3, 26-30, 36-38, 60]

However, the results of this thesis are the first to describe the impact of the fertility of women of foreign origin on overall fertility in Spain during the period of 1996-2006. The comparative analysis of fertility in Spain has shown a high fertility rate among women of foreign origin under 19 years of age. Because pregnancy in adolescent women is a major public health problem, this finding is of significant value in planning public health policies related to reproduction. In this respect, various authors have highlighted the high incidence of teenage pregnancies among immigrants in developed countries, usually associated with socioeconomic and cultural differences of the groups involved. [43-45, 120-126]

Another important result to be discussed relates to the fertility of older women. Our study confirms a trend of increasing fertility among Spanish women over 35 years of age. In recent years, the problem of low fertility rates in the Spanish population has come to light, along with the paradoxical finding that the fertility of older women continues to increase. [5, 67] Many explanations for this phenomenon have been suggested but they all emphasize the delay of motherhood and increased maternal age as a major cause. [7, 8, 127] In any case, this has caused an increase in prematurity, low birthweight and stillbirth, the latter being strongly associated with advanced maternal age. [63]

Regarding advanced maternal age, another paradoxical finding was the high rate of fertility among women of foreign origin over 40 years of age. This fact leads us to ask

about potential explanatory factors. To interpret this finding, it is necessary to identify, among foreign mothers, which nationalities (European or other) explain this difference. On the one hand, if this high fertility is due to women over 40 years from the EU15, the interpretation of this finding may be associated with assisted reproductive techniques. On the other hand, if this increase is due to the fertility of women from developing countries, the interpretation would be different. This would call for qualitative studies to deepen the understanding of cultural and social factors associated with fertility differences between mothers from different backgrounds.

The analysis of the age and cohort effect on fertility rates in Spain during the period of 1996-2006 has revealed a clearly **different pattern of fertility by maternal country of origin, characterized by a significant higher fertility among foreign women compared to Spanish women.**

The high fertility among foreign women is largely due to women under 30 years of age, whereas among Spanish women the fertility pattern is strongly influenced by women over 30. The increase in fertility of Spanish women is due to a continuing rise in fertility rates among women over 35, whereas fertility among foreign women tended to decrease and stabilize over the course of the study period. This phenomenon of adaptation to the reproductive patterns of the host population among immigrant women has been described in the literature. In addition, the differences in reproductive patterns may be associated with social and cultural differences depending on maternal country of origin.

[128]

Within the **limitations** of the comparative analysis of trends of fertility in Spain, one should bear in mind that a massive process of regularization of immigrants occurred in 2000, which could bias the interpretation of decreased fertility among women of foreign nationality. The adjustment resulted in the registration in the municipal registers of hundreds of thousands of illegal immigrants, increasing the denominator in the calculation of rates. Therefore, the abrupt decline in the fertility of foreign women

observed in 2000 may be related to this phenomenon. [129, 130] Given that all births occurring on Spanish territory are subject to legally required enrollment in a registry office so that the newborn acquires civil rights and affiliation, the numerator for fertility rates has not been affected by this process; therefore, the pre-2000 rates might be overestimated. Given this limitation, the trend in the series of annual fertility rates for the group of women of foreign nationality was calculated based on data from 2000, since rates from this year were more reliable. Another limitation is the lack of information for the year 1997 relating to all women of reproductive age, as a result of the enactment of Law 4/1996, which prevented the collection of information from the census for that year. Either way, data for women aged 15 to 49 years for the year 1997 was based on information from the years 1996 and 1998, which is a good approximation of the actual data.

In **conclusion**, during 1996-2006 the fertility pattern of foreign women was markedly different from that of Spanish women. Foreign women had more children (two children on average per woman of reproductive age compared to one for Spanish women) and at younger ages. The observed increase in the fertility of Spanish women is primarily due to increased fertility among women over 35. The pattern of fertility among foreign women compared to that of Spanish women is characterized mainly by higher fertility, which was especially pronounced for the group of women under 19 years of age.

6.2. Stillbirth rate, low birthweight and prematurity by maternal age.

The progressive decrease in the fetal death rate observed during the twentieth century has been classically associated with social progress and economic developments, including, most notably, globalization, free ante-natal care and diagnostic and therapeutic advances in perinatology. [5, 131-134] However, the results of this thesis reveal that **the overall decline in stillbirths during 1996-2006 was not accompanied by a homogeneous distribution in terms of maternal age groups. Whereas stillbirth clearly declined among**

mothers under 35, the opposite happened for women over 35 and particularly for those over 45.

The stillbirth rate in Spain is the lowest in Europe, with other countries ranging from three deaths per 1000 live births in Sweden to nine in Greece. In general, countries with a low prevalence of smoking often present lower stillbirth rates. [135-140]

The findings of this thesis confirm **that advanced maternal age is a clear risk factor for stillbirth, low birthweight and prematurity in Spain.** This is an expected finding and is consistent with the literature. [18, 64, 66, 141-144] However, this is the first evidence of the effect of advanced maternal age on stillbirth, prematurity and low birthweight throughout Spain during 1996-2006. Several authors have also shown that the risk of stillbirth is significantly higher for mothers with low socioeconomic status and low education level. [17, 18, 120, 121, 137, 145-152]

Among **the limitations** of these findings on the outcomes associated with stillbirth rate, it is important to point out that there is under-registration of perinatal mortality in the official statistics of Spain, [153, 154] a fact that may have biased the results presented towards non-association. Having found a strong association between advanced maternal age and worse perinatal outcomes, this limitation helps to confirm this association. The measures of association and impact found cannot be interpreted as the individual risk of a woman of a certain age; rather, they must be interpreted in the aggregate to avoid the ecological fallacy. Moreover, the results of the risk measures expressed as rate ratios and etiological fractions can be confused with other factors not controlled in this study. [59, 155, 156] Among all these factors, prematurity and maternal age were the only ones that were controlled. Finally, we found 5% undeclared birth weights over the 10 years under study.

Despite the limitations, we conclude that this study has revealed a **change in the epidemiological pattern of fertility and feto-neonatal morbi-mortality during the period**

of 1996-2005 in Spain. The association between advanced maternal age and increased risk of feto-neonatal morbi-mortality, most marked in women over 45, is due to the increased fertility of older women. Therefore, one must ask what impact assisted reproduction techniques have on the fertility of these age groups and whether, independently of any other factor, the latter increases the risk of feto-neonatal morbi-mortality. In this regard, a recent systematic review of the literature published in “The Lancet”, several meta-analyses and other studies found an increased risk of morbidity and fetal and neonatal mortality for children from pregnancies achieved through assisted reproductive techniques. [9, 157-165] These techniques are being used, among other reasons, to achieve pregnancies in cases of decreased natural fertility among older women. It would be important to establish the risk of late fetal mortality and neonatal morbidity and mortality associated with assisted reproductive techniques regardless of maternal age. We could determine the risk attributable to these techniques adjusted for maternal age in Spain.

In **conclusion**, the significant fertility increase in women over 35 is associated with a marked increase in feto-neonatal morbi-mortality. In terms of public health impact, advanced maternal age has a high etiological fraction in stillbirth and is narrowly associated with a high prevalence of prematurity and low birthweight. Finally, this situation results in an increase of economic resources needed to provide health care due to increased feto-neonatal morbi-mortality in Spain. [166-168]

6.3. Low birthweight by maternal country of origin.

The results confirm differences in reproductive patterns and prevalence of low birthweight depending on maternal country of origin in Spain during 1996-2006. In particular, the associations observed highlight two differentiated patterns of low birthweight: one linked to a higher prevalence of newborns among adolescent mothers born outside the EU15 and the other linked to higher prevalence of both live births

among mothers of advanced age and multiplicity, in the case of EU15 mothers (including Spanish women). In this regard, several authors have shown an increased risk of low birthweight among newborns of immigrant women in developed countries, a phenomenon that can be explained by factors related to social inequalities in health. [42, 46, 48, 125, 169-173]

As far as the interpretation of risk of low birthweight is concerned, a number of studies estimate that approximately 5% of all live births in Europe are attributable to assisted reproductive therapies (generally among mothers of advanced age), which entail a higher likelihood of low birthweight. [63, 174] Looking at live births among EU15 mothers, they registered the highest prevalence of multiplicity and of pregnancies in mothers of advanced age (≥ 40 years). This finding is best exemplified by live births among English mothers, who, also have the highest risk of low birthweight among EU15 mothers. Accordingly, among EU15 mothers, the odds of low birthweight could well be associated with the combination of higher maternal age and multiplicity (with the latter being possibly favored by assisted reproduction techniques). Among the mothers born outside the EU15 however, low birthweight was distributed across all age groups and applied to both single and multiple births, with Romanian mothers best representing this risk pattern. It can therefore be presumed that, in the pattern shown by mothers born outside the EU15, there may be other factors of a social nature that were not controlled for by this study. Along these lines, many authors have found a higher prevalence of teenage pregnancies, low birthweight and worse perinatal and obstetrics reproductive outcomes among immigrant women. [27-30, 39-43, 45, 46, 48, 59, 61, 62, 120, 175]

Several authors have highlighted the suitability and importance of comparative analyses of perinatal and reproductive health indicators by maternal country of origin. [47, 103, 104]. Research has shown that looking at outcome by “immigrant” versus “non-immigrant” status is not informative because “immigrants” are an extremely heterogeneous group. It is thus difficult to interpret the results obtained from conducting such comparisons and determine their relevance for policy and practice. Our study has

attempted to compare homogeneous groups by using an internationally-known "label" proposed by the EUROPERISTAT report (maternal country of origin) and has thus avoided using ambiguous and heterogeneous concepts such as "immigrant". [104]

One **limitation** was the lack of data on the biological, behavioral, socio-economic and environmental determinants of low birthweight. [174] This information could not be used, either because it was not given on the birth registration form, or because screening and analysis of the database showed it as not being biologically plausible (by comparing the percentage of incongruencies from a biological stance on cross-tabulation of variables categorized by contingency tables, e.g., weeks of gestation and birthweight). However, we were able to describe what occurred in terms of reproductive health patterns and low birthweight depending on maternal country of origin during 1996-2006. The magnitude of the data involved (all live births during a 10-year period) gives added value to this study. As has previously been recognized, monitoring trends and identifying patterns with information on the demographic characteristics of individuals is the most important objective of public health surveillance systems. [176] In line with this, this study has demonstrated a differentiated pattern in the prevalence of low birthweight in Spain by maternal country of origin, contributing to a better knowledge of birth patterns and serving as a tool for decision-makers and other stakeholders to better plan and implement future health interventions.

In **conclusion, the results** of this research could serve as an important decision-making tool for policy-makers in the field of public health. We found that mothers born outside the EU15 had higher odds of having low-birthweight infants and a higher prevalence of pregnancies in adolescence; moreover, certain EU15 mothers, including Spanish women, were found to have a higher prevalence of multiplicity and pregnancy at advanced ages. Accordingly, with the different patterns identified, it would be appropriate for the health authorities to become actively involved in promoting a wide spectrum of measures targeted at reducing the higher prevalence of pregnancies among adolescent mothers born outside the EU15 and in fostering compatibility between

professional and family life in an effort to ensure that pregnancies occur at earlier ages among Spanish and other European mothers, so as to reduce the impact of a high prevalence of low birthweight in Spain.

6.4. Trend in maternal mortality in Spain.

From 1930 up to the 1980s, the maternal mortality ratio registered a clear decline in most European countries, with it then remaining stable in the following years. [80-82] In the 1990s, different authors forecast a rise in the maternal mortality ratio by the beginning of the 21st century, specifically in Spain, France and the United Kingdom. [83, 84] In line with these forecasts, the results of this research confirm a **change in the maternal mortality trend** in Spain over the decade 1996-2005.

In Spain, the risk of maternal mortality grew exponentially with mothers' age over the decade 1996-2005. This is the first time that a study has drawn attention to the high percentage of maternal deaths among the foreign population in Spain (36% of total deaths during the two-year period from 2003 to 2004). In this respect, other studies have identified women at advanced reproductive age and immigrants from developing countries as risk groups for maternal mortality. [18, 39, 64, 65, 73, 74, 77, 79, 84, 86, 143, 177-185] However, the data yielded by our study do not enable us to specify what percentage of the figure of 36% recorded for deaths among foreign mothers is attributable to mothers from developing countries. In this connection, a study on maternal mortality in Europe highlights the fact that there is a wide disparity between migrants from developing countries and the native population in terms of access to health. Communication problems between health professionals and immigrant patients have been postulated as being a key factor underlying this problem. [42, 81, 82, 186-188]

According to Eurostat data, the mean age of first pregnancy in most European countries is rising. [89] The determinants of this process can be explained by the social, economic and cultural changes that took place in western societies in the last third of the

20th century. Specifically, here in Spain, the lack of conciliation between professional and family life, absence during years of maternity of protective policies, and the progressive medicalisation of pregnancy and birth have been suggested as determinants of the increase in the mean age of mothers at first pregnancy. [5, 90] Furthermore, the development of assisted reproduction techniques, different prenatal diagnostic tests, legal termination of pregnancy after prenatal diagnosis of congenital defects, and delivery by caesarean section with enhanced safety for mother and foetus, have brought greater guarantees of safety for couples who can now delay maternity with a certain degree of tranquillity. [67, 189]

This would account for the fact that Spain and Italy, with some of the lowest total fertility rates in Europe (a mean of 1.2 to 1.3 children per woman at reproductive age), are the two countries which have the highest number of assisted reproduction clinics (115 and 182 respectively) and register the highest prevalence of births among women aged 35 years and over in Europe. [190-192] This change in the fertility pattern has led some authors to forecast future rises in maternal mortality.[83, 84]

The individual descriptive analysis of maternal deaths which occurred during the two-year period with highest mortality (2003-2004), has enabled a **cluster** of deaths to be located in one Spanish province. Confidential surveys conducted in France, United Kingdom and Holland in the 1990s estimated that the proportion of maternal deaths which did not benefit from an optimal level of care accounted for 50% to 80% of the cases reviewed. Accordingly, this is a factor that might well explain the difference in maternal mortality between regions. [74, 76, 86, 92, 179, 184, 193]

This is why confidential investigations into maternal death are indispensable for furnishing a more reliable image of what is in fact happening. Such research requires every effort to be made to gather comprehensive data on all the possible variables underlying the event. Individualised nation-wide studies on maternal deaths started being

conducted in the United Kingdom in 1952 and in The Netherlands shortly thereafter. [74, 76, 77, 179, 194]

Insofar as the **limitations** of this study are concerned, it must be stressed that, when one talks of risk of maternal mortality associated with age, this is not interpretable at an individual level: to do so, would be to fall foul of an ecological fallacy. Different authors have highlighted problems of under-registration and under-reporting of maternal deaths in different European countries and Spain, and so the results of our study could be underestimated. [153, 181, 195-197] One must be prudent when it comes to interpreting the results, in view of the fact that probability distributions for infrequent events increase the risk of type I error and, at times, yield p-values that are difficult to interpret. To solve this problem when analysing the data, we therefore endeavoured to lend the results greater consistency by adding maternal deaths for periods of five years in order to perform five-yearly comparisons. Prudence is also called for when it comes to interpreting the mortality cluster detected. For a correct interpretation, one would have to access to a longer time series. Similarly, it is highly likely that most of the clusters of adverse results in reproductive health are random events: only a very small proportion are caused by environmental agents, which could be identified by exhaustive epidemiological research. [198-200]

The change in the maternal mortality pattern detected marked by a rising trend and an increased risk at advanced maternal ages, the detection of a cluster with geographical excess mortality, plus the high prevalence of pregnancies among women aged 35 years and over in Spain versus other European countries, justify the need for more intense and detailed epidemiological surveillance of a preventable phenomenon.

It would be desirable to conduct an assessment of under-registration and under-reporting, implement active surveillance to put a halt to geographical clusters, use qualitative surveys for analysis of the socio-economic and health-care circumstances surrounding deaths, and perform comparative quantitative analyses in the European

sphere, both national and regional. These measures would be invaluable for in-depth understanding and characterisation of a preventable phenomenon such as maternal death.

6.5. Social and geographic inequalities in maternal mortality in Spain.

Besides the change in maternal mortality trends, this research shows inequalities in maternal mortality by province, autonomous region and mothers' country of birth. To our knowledge, this is the first study that to report an excess in maternal mortality among foreign nationalities in Spain. This result coincides with different studies in others countries that have identified women of advanced reproductive age and immigrants from developing countries as risk groups for maternal mortality. [18, 39, 64, 65, 73, 74, 77, 79, 84, 86, 143, 177-185] Two studies conducted in the United States and Europe highlighted the fact that there is a wide disparity between immigrants from developing countries and the native population in terms of access to health. Communication problems between health professionals and immigrant patients have been postulated as being a key factor underlying this problem. [42, 81, 82, 186-188] Whether mother's nationality and ethnicity are themselves risk factors for maternal mortality is a matter of debate. Rather, they might simply be societal constructs that reflect more meaningful factors such as culture, economics and baseline health. [187]

With respect to the maternal mortality inequalities by province and autonomous region, confidential surveys conducted in the 1990s in France, the United Kingdom and Holland estimated that the proportion of maternal deaths that did not benefit from an optimal level of care accounted for 50-80% of the cases reviewed. Accordingly, this is a factor that might explain the differences in maternal mortality between regions. This is why confidential investigations into maternal death are indispensable for furnishing a more reliable image of what is in fact happening. Such research requires every effort to be made to gather comprehensive data on all the possible variables underlying the event.

Individualized nation-wide studies on maternal deaths were initiated in the United Kingdom in 1952 and in the Netherlands shortly thereafter. [74, 76, 86, 92, 179, 184, 193]

Insofar as the **limitations** of this study are concerned, it must be stressed that, with regard to risk of maternal mortality associated with mother's country of birth, findings are not interpretable at an individual level (ecological fallacy). In any case, the latest study of this research addresses this limitation with an observational case-control study in which the unit of analysis is the individual. Another finding relates to the statistical significance of the risk measures presented. Probability distributions for infrequent events increase the risk of type I error and, at times, yield p-values that are difficult to interpret. For a correct interpretation, one would have to access a longer time series; however, before 1999, the statistics broken down by cause of death did not specify mother's country of birth. Similarly, it is highly likely that most of the spatial clusters of adverse results in reproductive health are random events: only a very small proportion is caused by environmental agents, which could be identified by exhaustive epidemiological research. [198, 199] Finally, several authors have highlighted problems of under-registration and under-reporting of maternal deaths in various European countries and in Spain; consequently, the SMRs presented in our study could be underestimated. [153, 181, 195-197]

In **conclusion**, this research shows an excess in maternal mortality from specific provinces and autonomous regions as well as among foreign mothers in Spain. Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death strongly related to the quality of the healthcare system as well as economic and social factors. The quality of healthcare and maternal care provided to pregnant women is an element that may account for the differences in ratios. [76, 77] This situation justifies the need for more intense and detailed epidemiological surveillance of a preventable phenomenon in Spain. In the United States, a pregnancy-related mortality surveillance system has been in place since 1987. In some European countries, confidential surveys are carried out to analyze factors related to maternal mortality. [76, 77, 179, 187]

6.6. Maternal mortality risk by mother's country of origin.

The results discussed above have shown an increased risk of maternal mortality among foreign women in Spain. Nevertheless, the study design (ecological) and the measures of association preclude the interpretation of this risk at an individual level. To solve this limitation, a case-control study was developed. This study confirmed at an individual level the increased risk of maternal mortality among foreign women. In all likelihood, this is the first study in Spain that demonstrates the higher risk of maternal mortality among foreign women.

6.7. Conclusions:

1. During 1996-2006 the fertility pattern of foreign women was markedly different from that of Spanish women. Foreign women had more children and at younger ages. The observed increase in the fertility of Spanish women is primarily due to increased fertility among women over 35. The pattern of fertility among foreign women compared to that of Spanish women is characterized mainly by higher fertility, which was especially pronounced for the group of women under 19 years of age.
2. During the period 1996-2005 the significant fertility increase in women over 35 is associated with a marked increase in feto-neonatal morbi-mortality. In terms of public health impact, advanced maternal age has a high etiological fraction in stillbirth and is narrowly associated with a high prevalence of prematurity and low birthweight. This situation results in an increase of economic resources needed to provide health care due to increased feto-neonatal morbi-mortality in Spain.

3. During the period 1996-2006 mothers born outside the EU15 in Spain had higher odds of having low-birthweight infants and a higher prevalence of pregnancies in adolescence; moreover, certain EU15 mothers, including Spanish women, were found to have a higher prevalence of multiplicity and pregnancy at advanced ages.

4. During the period 1996-2006 a change in the maternal mortality pattern happened, marked by a rising trend, an increased risk at advanced maternal ages plus socio-geographical inequalities. In Spain, foreign women had higher risk of maternal death.

7. UTILIDAD Y APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Los resultados expuestos y discutidos permiten sugerir una serie de intervenciones justificadas por los datos presentados.

7.1. Vigilancia epidemiológica de la reproducción en España.

Se recomienda la instauración de un sistema de vigilancia epidemiológica de la reproducción en general y de los resultados de las técnicas de reproducción asistida en particular en España. Sería deseable disponer de un dispositivo de vigilancia epidemiológico específicamente dedicado a la **epidemiología perinatal** como sucede en otros países de nuestro entorno, ya sea planteado como un observatorio centrado exclusivamente en la vigilancia epidemiológica perinatal o como un departamento integrado en los servicios de vigilancia epidemiológica de las administraciones estatales (autonómicas o provinciales) encomendadas a tal fin. Con respecto al sistema de vigilancia de los resultados de las técnicas de reproducción asistida, no debería limitarse a la evaluación retrospectiva de la calidad de los centros que aplican la técnica en términos de éxitos (embarazos conseguidos), proporción de embarazos múltiples, edad materna..., tal y como actualmente se hace, sino que sería recomendable la realización de un seguimiento longitudinal y prospectivo en base a la creación y posterior mantenimiento de una **cohorte longitudinal de recién nacidos**. Los servicios de vigilancia epidemiológica de la administración central y autonómica del Estado deberían desempeñar un papel más activo en la vigilancia epidemiológica de los resultados de la reproducción en España.

7.2. Prevención de la morbi-mortalidad feto-neonatal asociada a la edad materna avanzada en España.

La prevención de los embarazos a edades extremas requiere ser adaptada al patrón de fecundidad puesto de manifiesto por esta tesis. Este patrón se caracteriza por una marcada diferencia de fecundidad entre las mujeres españolas y extranjeras, con un claro exceso de fecundidad para las mujeres adolescentes de origen extranjero y una marcada tendencia creciente para los embarazos a edades avanzadas tanto para las madres

extranjeras como para las madres españolas. La prevención requiere de información adecuada y adaptada a la edad, el sexo, la cultura, y las experiencias sexuales del grupo implicado. Resolver el problema de los embarazos en adolescentes requiere de un gran esfuerzo coordinado y dirigido no sólo a los propios adolescentes, sino también a las esferas política, económica, médica y educativa. [126] En este sentido, llamamos la atención sobre las campañas de salud pública encaminadas a la prevención de los embarazos en mujeres adolescentes, puesto que deberían ser compatibles con el origen cultural y social de las mujeres. **Sería deseable reorientar las políticas de prevención y educación sexual para tener en cuenta las especificidades socio-culturales de las mujeres adolescentes de origen extranjero y adecuar culturalmente los mensajes de prevención.** De igual forma, el exceso de morbi-mortalidad fetal y neonatal asociado con la edad materna avanzada debería bastar para que a nivel político se pudiera incidir en la génesis de los determinantes sociales del aumento de la proporción de embarazos en edades muy avanzadas. Se deberían reforzar todas las políticas destinadas a la conciliación de la vida laboral y familiar. En este sentido, el Parlamento Europeo instó a los diferentes gobiernos de los estados miembros de la Unión Europea a tomar las medidas necesarias para facilitar y apoyar la toma de la decisión de tener hijos a edades más tempranas. [201]

7.3. Sistema de vigilancia activo de la mortalidad materna en España.

Se recomienda la instauración de un **sistema de vigilancia activo de la mortalidad materna**. Este sistema ya existe en países de nuestro entorno y consiste en la realización confidencial y sistemática de auditorías y encuestas cualitativas de los factores determinantes que rodearon cada caso de muerte materna y la búsqueda activa de casos no declarados. Las investigaciones confidenciales sobre la muerte materna son indispensables para conocer mejor lo acontecido. Además, exigen que se haga todo lo necesario para reunir todas las variables de información posibles sobre el evento. En el Reino Unido desde 1952 y posteriormente en los Países Bajos, se llevan a cabo investigaciones individualizadas de las muertes maternas acontecidas a nivel nacional.

[74, 76] En Estados Unidos (EEUU) “**The Pregnancy Mortality Surveillance System**” realiza una búsqueda activa de casos (dada la conocida infra-declaración de la mortalidad materna) [196] y así mismo amplía la definición de mortalidad materna de los 42 días inmediatamente después del parto hasta el primer año después del parto. [202, 203] De igual forma, algunos estados de EEUU no sólo identifican las muertes maternas a través de los registros de mortalidad mediante los códigos relacionados con la mortalidad materna de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión, [204, 205] sino que rutinariamente cruzan la información (nombre y/o identificación personal) de los certificados de defunción de mujeres en edad reproductiva con los certificados de nacimientos acontecidos en los doce meses anteriores a la identificación del caso de muerte materna. Este sistema también es utilizado en Finlandia. [206] En cualquier caso, estas iniciativas pueden ser un ejemplo de trabajo para la propuesta de implantación de un **sistema de vigilancia activo** de la mortalidad materna en España, cuyo objetivo final sería la comprensión y caracterización de un fenómeno evitable para dotar de argumentos y criterios las intervenciones encaminadas a su prevención.

8. RECOMMENDATIONS: Utility derived from results

8.1. Epidemiological surveillance of human reproduction in Spain.

It is recommended to establish an epidemiological surveillance system for human reproduction in general, with a focus on perinatal outcomes with assisted reproductive techniques in Spain. Furthermore, it would be desirable to have an epidemiological surveillance system specifically for **perinatal epidemiology**, as is done in surrounding countries. This system could be developed either as a center specializing in perinatal epidemiology, or it could be integrated into the surveillance services of the state or autonomous region governments. The first option is the more common set-up in many European countries. With regard to the surveillance of assisted reproductive techniques, outcomes should not be limited to the retrospective evaluation of the quality of centers; they should include success (pregnancy achieved), proportion of multiple pregnancies, maternal age, etc. Furthermore, it would be advisable to conduct a prospective follow-up based on the creation and subsequent maintenance of a longitudinal cohort of newborns. The epidemiological surveillance services of the central and autonomous administration of the state should play a more active role in epidemiological surveillance of human reproduction in Spain.

8.2. Prevention of feto-neonatal morbi-mortality associated with advanced maternal age in Spain.

The prevention of pregnancies at extremes ages (teenagers and older women) needs to be adapted to the fertility pattern revealed by this thesis. This pattern is characterized by a marked difference in fertility between Spanish and foreign women, with a clear excess of fertility among teenage foreign women and a growing tendency for pregnancies at advanced ages for both foreign and Spanish mothers. Prevention requires adequate information tailored to the age, sex, culture and sexual experiences of the group involved. Solving the problem of teenage pregnancy requires a coordinated effort aimed not only at adolescents themselves but also at the political, economic, medical and

educational systems. [126] In this regard, we draw attention to public health campaigns aimed at the prevention of pregnancies among adolescent women, as they should be compatible with the cultural background and social status of target women. It would be desirable to reorient policies for sexual education and prevention of teenage pregnancies to take into account the socio-cultural specificities of adolescent foreign women, to design efficient and culturally appropriate prevention messages. Similarly, the increase in feto-neonatal morbi-mortality associated with advanced maternal age should be sufficient reason for political action aiming to address the factors underlying the increase in the proportion of pregnancies at advanced ages. All policies aimed at reconciling work and family life should be strengthened. In this regard, the European Parliament has urged the governments of Member States of the European Union to take steps to facilitate and support measures that facilitate the decision to have children at younger ages. [201]

8.3. Active surveillance system for maternal mortality in Spain.

It is recommended to establish an active surveillance system for maternal mortality in Spain. This system already exists in surrounding countries, where it consists of confidential inquiries into all maternal deaths through systematic audits and qualitative surveys of the determinants surrounding the deaths. These systems also conduct active tracing to look for unreported cases. Confidential investigations of maternal deaths are essential to better understand what each event. Individualized investigations of maternal deaths have been conducted nationwide since 1952 in the United Kingdom, and more recently in the Netherlands. [74, 76] In the United States (USA) the "Pregnancy Mortality Surveillance System" conducted an active search for cases (given the known under-declaration of maternal mortality) [196] and expanded the definition of maternal mortality to include events occurring from 42 days after delivery to the first year after childbirth. [202, 203] Similarly, some U.S. states not only record maternal deaths through death records but also routinely cross-check the information (name) on the death certificates of women of reproductive age with birth certificates issued in the twelve

months prior to the identification of the death. [204, 205] This system is also used in Finland. [206] In any case, these initiatives may provide examples for the proposed introduction of an active surveillance system for maternal mortality in Spain, the ultimate goal of which would be to better understand and characterize this preventable phenomenon to provide arguments and criteria for preventive interventions.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INE [base de datos en Internet]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975-.
Disponible en: <<http://www.ine.es>>
2. Whosis [base de datos en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
Disponible en: <http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm>
3. Solsona, M. and F. Viciano, [Keys to demographic changes in the new millennium]. Gac Sanit, 2004. **18 Suppl 1**: p. 8-15.
4. Delgado M. La fecundidad en España a fines del siglo XX. Sistema. Rev Cienc Soc. 2003;175-176:51-66
5. Maroto-Navarro G, del Mar Garcia-Calvente M, Mateo-Rodriguez I. El reto de la maternidad en España: dificultades sociales y sanitarias. Gac sanit. 2004; 18 Suppl2:13-23.
6. La vanguardia [sede web]. Barcelona: La Vanguardia.es La primera niña probeta de España cumple 20 años. Jueves 12 de julio de 2004; [actualizada el 12 de julio de 2004].
Disponible en: <<http://www.lavanguardia.es/>>
7. Dunson, D.B., D.D. Baird, and B. Colombo, Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol, 2004. **103**(1): p. 51-6.
8. Dunson, D.B., B. Colombo, and D.D. Baird, Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. Hum Reprod, 2002. **17**(5): p. 1399-403.
9. Sutcliffe, A.G. and M. Ludwig, Outcome of assisted reproduction. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 351-9.
10. Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida. Ley 14/06 de 26 de mayo. Boletín Oficial del Estado. Nº 126, (27-05-2006).

11. Nabukera, S., et al., First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med*, 2006. **51**(9): p. 676-82.
12. Nabukera, S.K., et al., Interpregnancy interval and subsequent perinatal outcomes among women delaying initiation of childbearing. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008. **34**(6): p. 941-7.
13. Nabukera, S.K., et al., Racial disparities in perinatal outcomes and pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing. *Matern Child Health J*, 2009. **13**(1): p. 81-9.
14. Nabukera, S.K., et al., Pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. **279**(5): p. 677-84.
15. Forman, M.R., O. Meirik, and H.W. Berendes, Delayed childbearing in Sweden. *Jama*, 1984. **252**(22): p. 3135-9.
16. Lee, K.S., et al., Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. **158**(1): p. 84-9.
17. Cnattingius, S., H.W. Berendes, and M.R. Forman, Do delayed childbearers face increased risks of adverse pregnancy outcomes after the first birth? *Obstet Gynecol*, 1993. **81**(4): p. 512-6.
18. Cnattingius, S., et al., Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *Jama*, 1992. **268**(7): p. 886-90.
19. Aldous, M.B. and M.B. Edmonson, Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *Jama*, 1993. **270**(21): p. 2574-7.
20. Jolly, M., et al., The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*, 2000. **15**(11): p. 2433-7.

21. Luke, B. and M.B. Brown, Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*, 2007. **22**(5): p. 1264-72.
22. Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. Madrid: 2005. INE. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Metodología. Disponible en: <http://www.ine.es/metodologia/t20/t2030301.htm>
23. Movimiento Natural de la Población 1996-2006. España: Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_mnp.htm
24. Padrón Municipal 1996-2006. España: Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
25. Blanes A, Gil F, Pérez J. Población y actividad en España: evolución y perspectivas. Centre d'Estudis Demogràfics. Caja de Ahorros y Pensiones de Barcelona. Barcelona. 1996. 242p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/5581>
26. Gispert Magarolas, R., et al., [Differences in reproductive patterns between autochthonous and immigrant women living in Catalonia, Spain]. *Gac Sanit*, 2008. **22**(6): p. 574-7.
27. Domingo Puiggros, M., et al., [Immigrant pregnancy and neonatal morbidity]. *An Pediatr (Barc)*, 2008. **68**(6): p. 596-601.
28. Martin Ibanez, I., et al., [Perinatal outcomes in immigrant women]. *An Pediatr (Barc)*, 2006. **64**(6): p. 550-6.
29. de la Torre, J., et al., [Antenatal care in immigrants]. *An Sist Sanit Navar*, 2006. **29 Suppl 1**: p. 49-61.
30. Alonso, V. and F. Luna, Reproductive pattern in agrarian and immigrant receptor populations: a survey of El Ejido (SE Spain). *Anthropol Anz*, 2005. **63**(2): p. 153-63.

31. Perez Cuadrado, S., et al., [Characteristics of immigrant women and their neonates]. *An Pediatr (Barc)*, 2004. **60**(1): p. 3-8.
32. Jansa, J.M., [Immigration and aging: new challenges in Public Health.]. *Gac Sanit*, 2006. **20 Suppl 1**: p. 10-4.
33. Jansa, J.M., [Immigration of foreigners into Spain. Public health considerations]. *Rev Esp Salud Publica*, 1998. **72**(3): p. 165-8.
34. Jansa, J.M. and C. Borrell, [Immigration, inequality and primary care: current situation and priorities]. *Aten Primaria*, 2002. **29**(8): p. 466-8.
35. Jansa, J.M. and J.R. Villalbi, [Immigrants' health and primary care]. *Aten Primaria*, 1995. **15**(5): p. 320-7.
36. Salazar, A., et al., [Diagnostics upon hospital release of immigrants in the city of Valencia, Spain (2001-2002)]. *Rev Esp Salud Publica*, 2003. **77**(6): p. 713-23.
37. Cots, F., et al., [Profile of the hospital case mix of the immigrant population in Barcelona, Spain]. *Gac Sanit*, 2002. **16**(5): p. 376-84.
38. Jansa JM, Garcia de Olalla P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. *Gac Sanit*. 2004;**18** Suppl1:207-13.
39. Essen, B., et al., Are some perinatal deaths in immigrant groups linked to suboptimal perinatal care services? *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002. **109**(6): p. 677-82.
40. Essen, B., et al., Increased perinatal mortality among sub-Saharan immigrants in a city-population in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. **79**(9): p. 737-43.

41. Essen, B., et al., Qualitative study of pregnancy and childbirth experiences in Somalian women resident in Sweden. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000. **107**(12): p. 1507-12.
42. Gagnon, A.J., et al., Migration to western industrialised countries and perinatal health: a systematic review. *Soc Sci Med*, 2009. **69**(6): p. 934-46.
43. Gissler, M., et al., Stillbirths and infant deaths among migrants in industrialized countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009. **88**(2): p. 134-48.
44. Gissler, M., et al., Pregnancy-related deaths in four regions of Europe and the United States in 1999-2000: characterisation of unreported deaths. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. **133**(2): p. 179-85.
45. Gissler, M., M. Pakkanen, and P.O. Olausson, Fertility and perinatal health among Finnish immigrants in Sweden. *Soc Sci Med*, 2003. **57**(8): p. 1443-54.
46. Small, R., et al., Somali women and their pregnancy outcomes postmigration: data from six receiving countries. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008. **115**(13): p. 1630-40.
47. Zeitlin, J., et al., PERISTAT: indicators for monitoring and evaluating perinatal health in Europe. *Eur J Public Health*, 2003. **13**(3 Suppl): p. 29-37.
48. Bollini, P., et al., Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: a systematic review of the international literature. *Soc Sci Med*, 2009. **68**(3): p. 452-61.
49. Yoong, W., et al., Obstetric performance of ethnic Kosovo Albanian asylum seekers in London: a case-control study. *J Obstet Gynaecol*, 2004. **24**(5): p. 510-2.
50. Ahlberg, N. and S. Vangen, [Pregnancy and birth in multicultural Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. **125**(5): p. 586-8.

51. Saastad, E., S. Vangen, and J.F. Froen, Suboptimal care in stillbirths - a retrospective audit study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. **86**(4): p. 444-50.
52. Vangen, S., et al., Outcome of pregnancy among immigrant women with diabetes. *Diabetes Care*, 2003. **26**(2): p. 327-32.
53. Vangen, S., et al., Perinatal complications among ethnic Somalis in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. **81**(4): p. 317-22.
54. Vangen, S., et al., The heavier the better? Birthweight and perinatal mortality in different ethnic groups. *Int J Epidemiol*, 2002. **31**(3): p. 654-60.
55. Vangen, S., et al., Cesarean section among immigrants in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. **79**(7): p. 553-8.
56. Vangen, S., C. Stoltenberg, and B. Stray-Pedersen, Complaints and complications in pregnancy: a study of ethnic Norwegian and ethnic Pakistani women in Oslo. *Ethn Health*, 1999. **4**(1-2): p. 19-28.
57. Vangen, S., et al., High risk of cesarean section among ethnic Filipinos: an effect of the paternal contribution to birthweight? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**(2): p. 192-3.
58. van Enk, A., et al., Perinatal death in ethnic minorities in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*, 1998. **52**(11): p. 735-9.
59. Zeitlin, J., et al., Socio-demographic risk factors for perinatal mortality. A study of perinatal mortality in the French district of Seine-Saint-Denis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998. **77**(8): p. 826-35.

60. Pérez Cuadrado S, Muñoz Avalos N, Robledo Sánchez A, et al. Características de las mujeres inmigrantes y de sus hijos recién nacidos. [Characteristics of immigrant women and their neonates]. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:3-8.
61. Bender, D.E., T. Rivera, and D. Madonna, Rural origin as a risk factor for maternal and child health in periurban Bolivia. *Soc Sci Med*, 1993. **37**(11): p. 1345-9.
62. Wilkinson R, Marmot M. *Social Determinants of Health. The Solid Facts* (2nd ed.). Copenhagen. World Health Organization. 2003.
63. Luque Fernandez, M.A., [Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]]. *Gac Sanit*, 2008. **22**(5): p. 396-403.
64. Jacobsson, B., L. Ladfors, and I. Milsom, Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 2004. **104**(4): p. 727-33.
65. Seoud, M.A., et al., Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*, 2002. **19**(1): p. 1-8.
66. Diejomaoh, M.F., et al., The reproductive performance of women at 40 years and over. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. **126**(1): p. 33-8.
67. Martinez-Frias, M.L., et al., [Secular evolution and evolution according to autonomous communities of the frequency of fertility treatments, multiple deliveries and cesarean sections in Spain]. *Med Clin (Barc)*, 2005. **124**(4): p. 132-9.
68. Ecker, J.L., et al., Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **185**(4): p. 883-7.

69. Heffner, L.J., E. Elkin, and R.C. Fretts, Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol*, 2003. **102**(2): p. 287-93.
70. Sheiner, E., et al., Infertility treatment is an independent risk factor for cesarean section among nulliparous women aged 40 and above. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **185**(4): p. 888-92.
71. Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Les morts maternelles en France. INSERM, Paris, 1994.
72. Bouvier-Colle MH, Pequignot F, Jouglu E. Mise au point sur la mortalité maternelle en France: fréquence, tendances et causes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001;30(8):768-75
73. Bouvier-Colle, M.H., F. Pequignot, and E. Jouglu, [Maternal mortality in France: frequency, trends and causes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2001. **30**(8): p. 768-75.
74. Bouvier-Colle, M.H., N. Varnoux, and G. Breart, Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France. Medical Experts Committee. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995. **58**(1): p. 3-7.
75. Hatton, F., et al., [Trends in infant mortality in France: frequency and causes from 1950 to 1997]. *Arch Pediatr*, 2000. **7**(5): p. 489-500.
76. UK Health Departement. Report on Confidential Enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991-1993. London, HMSO, 1994.
77. Schuitemaker, N., et al., Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983-1992. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. **79**(1): p. 57-62.

78. Schutte, J.M., et al., Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008. **115**(6): p. 732-6.
79. van Roosmalen, J., et al., Substandard care in immigrant versus indigenous maternal deaths in The Netherlands. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002. **109**(2): p. 212-3.
80. Atrash, H.K., S. Alexander, and C.J. Berg, Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstet Gynecol*, 1995. **86**(4 Pt 2): p. 700-5.
81. Schuitemaker, N.W., Maternal mortality in Europe; present and future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999. **86**(2): p. 129-30.
82. Schuitemaker, N.W., et al., Maternal mortality and its prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991. **42 Suppl**: p. S31-5.
83. Valero Juan, L.F. and M.C. Saenz Gonzalez, [Maternal mortality in Spain, 1980-1992. Relationship with birth distributions according to the mother's age]. *Rev Clin Esp*, 1997. **197**(11): p. 764-7.
84. Salanave, B. and M.H. Bouvier-Colle, The likely increase in maternal mortality rates in the United Kingdom and in France until 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1996. **10**(4): p. 418-22.
85. Fernandez, M.A., et al., Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in Spain: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health*, 2009. **63**(6): p. 433-8.
86. Philibert, M., C. Deneux-Tharaux, and M.H. Bouvier-Colle, Can excess maternal mortality among women of foreign nationality be explained by suboptimal obstetric care? *Bjog*, 2008. **115**(11): p. 1411-8.

87. Raisler, J. and H. Kennedy, Midwifery care of poor and vulnerable women, 1925-2003. *J Midwifery Womens Health*, 2005. **50**(2): p. 113-21.
88. Razum, O., et al., Trends in maternal mortality ratio among women of German and non-German nationality in West Germany, 1980-1996. *Int J Epidemiol*, 1999. **28**(5): p. 919-24.
89. EUROSTAT [Database] Statistical Office of the European Communities. Available in: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>
90. Bosch, X., Investigating the reasons for Spain's falling birth rate. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 887.
91. Bosch, X., Spain faces massive decline in population. *Bmj*, 2000. **320**(7239): p. 891.
92. Zeitlin, J., et al., Selecting an indicator set for monitoring and evaluating perinatal health in Europe: criteria, methods and results from the PERISTAT project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003. **111 Suppl 1**: p. S5-S14.
93. Eastern Region Public Health Observatory. INphoRM 6: Standardisation. *Erpho* 2005;6. Disponible en: <http://www.erpho.org.uk/Download/Public/12267/1/INPHORM%206%20FINAL.pdf>
94. de Mateo, S. and E. Regidor, Standardisation or modelling of mortality rates. *J Epidemiol Community Health*, 1996. **50**(6): p. 681-2.
95. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven, 1998.
96. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. *Statistical Methods in Cancer Research Volume IV: Descriptive Epidemiology*. Lyon: IARC Scientific Publication; 1994.

97. Irala J, Martínez MA, Seguí M. Epidemiología Aplicada. 1ª ed. Barcelona: Ariel; 2004.
98. Dupont WD. Statistical Modeling for Biomedical Researchers. A simple Introduction to the Analysis of Complex Data. Cambridge University Press. United Kingdom. 2002. 386p.
99. Hardin JW, Hilbe JM. Generalized Linear Models and Extensions. Stata Press, 2nd ed. Texas: 2007.
100. Schiaffino, A., et al., [Odds ratio or prevalence ratio? Their use in cross-sectional studies]. Gac Sanit, 2003. **17**(1): p. 70-4.
101. Thompson, M.L., J.E. Myers, and D. Kriebel, Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? Occup Environ Med, 1998. **55**(4): p. 272-7.
102. StataCorp. Stata Statistical Software, Release 10.0. College Station: Stata Corporation; 2007
103. EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report. 2008. www.europeristat.com
104. Malmusi, D., J.M. Jansa, and L. del Vallado, [Recommendations for health research and information on definitions and variables for the study of the foreign-born immigrant population]. Rev Esp Salud Publica, 2007. **81**(4): p. 399-409.
105. UNDP [Database]. New York: United Nations Development Program. Statistics; 1975-. Disponible: <<http://hdr.undp.org/en/statistics/>>
106. World Health Organization. Low birth weight. A tabulation of available information. Geneva: World Health Organization. 1992.

107. Breslow, N.E. and L.P. Zhao, Logistic regression for stratified case-control studies. *Biometrics*, 1988. **44**(3): p. 891-9.
108. Breslow, N.E. and B.E. Storer, General relative risk functions for case-control studies. *Am J Epidemiol*, 1985. **122**(1): p. 149-62.
109. Hardin JW, Hilbe JM. *Generalized Linear Models and Extensions*. Stata Press, 2 ed. Texas. 2007. 387p.
110. Tang, L., et al., A comparison of imputation methods in a longitudinal randomized clinical trial. *Stat Med*, 2005. **24**(14): p. 2111-28.
111. Schneiderman, E.D., C.J. Kowalski, and S.M. Willis, Regression imputation of missing values in longitudinal data sets. *Int J Biomed Comput*, 1993. **32**(2): p. 121-33.
112. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata (2nd ed.)*. Texas: Stata Pres. 2008.p:562.
113. WHO. *International Classification of Diseases. 10th Revision*.
<<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>Geneva, World Health Organization, 2004.
114. WHO. *Maternal mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA*. Geneva. World Health Organisation. 2007.
115. WHO. *Maternal mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA*. Geneva. World Health Organisation. 2007.
116. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research, Volume I. The Analysis of Case-control Studies (IARC Scientific Publications No. 32)*, International Agency for Research on Cancer. Lyon: 1980.

117. Rao C.R., Miller J., Rao D.C., Handbook of statistics, 27. Epidemiology and medical statistics. Elsevier. 2007.
118. Breslow, N. and W. Powers, Are there two logistic regressions for retrospective studies? Biometrics, 1978. **34**(1): p. 100-5.
119. Kirkwood B., Sterne J. Essential Medical Statistics. 2nd Edition. Wiley-Blackwell. 2003.
120. David, M., J. Pachaly, and K. Vetter, Perinatal outcome in Berlin (Germany) among immigrants from Turkey. Arch Gynecol Obstet, 2006. **274**(5): p. 271-8.
121. David, R.J. and J.W. Collins, Jr., Bad outcomes in black babies: race or racism? Ethn Dis, 1991. **1**(3): p. 236-44.
122. Olausson, P.M., S. Cnattingius, and R.L. Goldenberg, Determinants of poor pregnancy outcomes among teenagers in Sweden. Obstet Gynecol, 1997. **89**(3): p. 451-7.
123. Olausson, P.O., S. Cnattingius, and B. Haglund, Does the increased risk of preterm delivery in teenagers persist in pregnancies after the teenage period? Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2001. **108**(7): p. 721-5.
124. Olausson, P.O., S. Cnattingius, and B. Haglund, Teenage pregnancies and risk of late fetal death and infant mortality. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(2): p. 116-21.
125. Olausson, P.O., et al., Teenage childbearing and long-term socioeconomic consequences: a case study in Sweden. Fam Plann Perspect, 2001. **33**(2): p. 70-4.
126. Brindis, C., Building for the future: adolescent pregnancy prevention. J Am Med Womens Assoc, 1999. **54**(3): p. 129-32.
127. Evers, J.L., Female subfertility. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 151-9.

128. Kaplan A. Aculturación de los comportamientos reproductivos en la población migrante senegambiana residente en Cataluña. En: Solas O, Ugalde A (eds.): Inmigración, salud y políticas sociales. EASP, Granada. 1997. 285p.
129. Anuario estadístico de extranjería 2001. España: Ministerio de Trabajo e Inmigración. Disponible en:
<http://extranjeros.mtin.es/es/InformacionEstadistica/Anuarios/Archivos/Anuario2001_ANEXT01.pdf>
130. Ley Orgánica sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social. L.Nº4/2000 (11 enero 2000).
131. Mamelle, N., et al., [Perinatal health indicators in 2001 and its evolution since 1994. Results from the Audipog sentinel network]. Gynecol Obstet Fertil, 2002. **30 Suppl 1**: p. 6-39.
132. McCandlish, R., The next 25 years of perinatal epidemiology. Birth, 2004. **31(1)**: p. 1-2.
133. Pietsch-Breitfeld, B. and H.K. Selbmann, [Quality assurance exemplified by perinatology and surgery]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1992. **130(5)**: p. 352-6.
134. Valls i Soler, A., et al., [Morbidity and mortality of very-low-birth-weight infants as an indicator of the quality of perinatal care]. An Pediatr (Barc), 2003. **58(5)**: p. 464-70.
135. Alexander, G.R., et al., Discordance between LMP-based and clinically estimated gestational age: implications for research, programs, and policy. Public Health Rep, 1995. **110(4)**: p. 395-402.
136. Alexander, G.R., M.E. Tompkins, and D.A. Cornely, Gestational age reporting and preterm delivery. Public Health Rep, 1990. **105(3)**: p. 267-75.

137. Alexander, G.R., et al., Trends and racial differences in birth weight and related survival. *Matern Child Health J*, 1999. **3**(2): p. 71-9.
138. Richardus, J.H., et al., Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2003. **110**(2): p. 97-105.
139. Cnattingius, S., et al., Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **168**(1 Pt 1): p. 16-21.
140. Nordstrom, M.L. and S. Cnattingius, Smoking habits and birthweights in two successive births in Sweden. *Early Hum Dev*, 1994. **37**(3): p. 195-204.
141. Acheson, L.S., Perinatal, infant, and child death rates among the Old Order Amish. *Am J Epidemiol*, 1994. **139**(2): p. 173-83.
142. Alexander, G.R., et al., Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005. **32**(1): p. 1-16, vii.
143. Cleary-Goldman, J., et al., Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(5 Pt 1): p. 983-90.
144. Pillai, V.K. and S. Bandyopadhyay, Age effects on infant mortality controlling for race: a meta-analytical study. *Health Care Women Int*, 1997. **18**(2): p. 115-26.
145. Resnik, R., Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(3): p. 490-6.
146. Allen, M.C., et al., Racial differences in temporal changes in newborn viability and survival by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2000. **14**(2): p. 152-8.

147. Hulsey, T.C., et al., Differences in black and white infant birth weights: the role of maternal demographic factors and medical complications of pregnancy. *South Med J*, 1991. **84**(4): p. 443-6.
148. Nordstrom, M.L. and S. Cnattingius, Effects on birthweights of maternal education, socio-economic status, and work-related characteristics. *Scand J Soc Med*, 1996. **24**(1): p. 55-61.
149. Haglund, B., S. Cnattingius, and M.L. Nordstrom, Social differences in late fetal death and infant mortality in Sweden 1985-86. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1993. **7**(1): p. 33-44.
150. Nordstrom, M.L., S. Cnattingius, and B. Haglund, Social differences in Swedish infant mortality by cause of death, 1983 to 1986. *Am J Public Health*, 1993. **83**(1): p. 26-30.
151. Conde-Agudelo, A., J.M. Belizan, and J.L. Diaz-Rossello, Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. **79**(5): p. 371-8.
152. Guildea, Z.E., et al., Social deprivation and the causes of stillbirth and infant mortality. *Arch Dis Child*, 2001. **84**(4): p. 307-10.
153. Ferrando, J., et al., [The underreporting of perinatal mortality: 10 years' experience of active surveillance in Barcelona]. *Med Clin (Barc)*, 1997. **108**(9): p. 330-5.
154. Revert M, R.M.M.C., Pérez G, Borrell C, Foradada C, Moral, A. , Análisis del infrarregistro de la mortalidad perinatal y sus factores asociados en una región sanitaria de Cataluña. . *Gac Sanit*, 1998. **12**(2): p. 5.
155. Kirkup, B., Perinatal mortality and associated morbidity. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1991. **3**(6): p. 796-801.
156. Ravelli, A.C., et al., [Perinatal mortality in The Netherlands 2000-2006; risk factors and risk selection]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2008. **152**(50): p. 2728-33.

157. McGovern, P.G., et al., Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2004. **82**(6): p. 1514-20.
158. Ludwig, A., et al., Neuromotor development and mental health at 5.5 years of age of singletons born at term after intracytoplasmic sperm injection ICSI: results of a prospective controlled single-blinded study in Germany. *Fertil Steril*, 2009. **91**(1): p. 125-32.
159. Ludwig, A.K., et al., Can we sense ART? The blinded examiner is not blind-a problem with follow-up studies on children born after assisted reproduction. *Fertil Steril*, 2009. **92**(3): p. 950-2.
160. Ludwig, A.K., et al., Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online*, 2008. **17**(3): p. 403-9.
161. Ludwig, A.K., et al., Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril*, 2009. **91**(1): p. 115-24.
162. Ludwig, A.K., et al., Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. **127**(1): p. 3-25.
163. Helmerhorst, F.M., et al., Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj*, 2004. **328**(7434): p. 261.
164. Jackson, R.A., et al., Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2004. **103**(3): p. 551-63.
165. Olivennes, F., et al., Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update*, 2002. **8**(2): p. 117-28.

166. Schmitt, S.K., L. Sneed, and C.S. Phibbs, Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics*, 2006. **117**(1): p. 154-60.
167. Petrou, S., et al., Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev*, 2006. **82**(2): p. 77-84.
168. Petrou, S., et al., The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*, 2003. **112**(6 Pt 1): p. 1290-7.
169. Badshah, S., et al., Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at Peshawar, NWFP-Pakistan. *BMC Public Health*, 2008. **8**: p. 197.
170. Figueras, F., et al., Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007. **92**(4): p. F277-80.
171. Finnstrom, O., et al., The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr*, 1997. **86**(5): p. 503-11.
172. Li, C.I., J.R. Daling, and I. Emanuel, Birthweight and risk of overall and cause-specific childhood mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2003. **17**(2): p. 164-70.
173. Singh, G.K. and S.M. Yu, Adverse pregnancy outcomes: differences between US- and foreign-born women in major US racial and ethnic groups. *Am J Public Health*, 1996. **86**(6): p. 837-43.
174. Valero De Bernabe, J., et al., Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **116**(1): p. 3-15.
175. Zeitlin, J., et al., Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007. **114**(9): p. 1097-103.

176. Buehler JW. Surveillance. In: Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven, 1998.
177. Schutte, J.M., et al., Rise in maternal mortality in the Netherlands. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009.
178. Anachebe, N.F., Racial and ethnic disparities in infant and maternal mortality. *Ethn Dis*, 2006. **16**(2 Suppl 3): p. S3-71-6.
179. Benbow, A. and M. Maresh, Reducing maternal mortality: reaudit of recommendations in reports of confidential inquiries into maternal deaths. *Bmj*, 1998. **317**(7170): p. 1431-2.
180. Dominguez, T.P., Race, racism, and racial disparities in adverse birth outcomes. *Clin Obstet Gynecol*, 2008. **51**(2): p. 360-70.
181. Hibbard, B.M. and D. Milner, Maternal mortality in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1994. **56**(1): p. 37-41.
182. Ibison, J.M., et al., Maternal mortality in England and Wales 1970-1985: An analysis by country of birth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1996. **103**(10): p. 973-980.
183. Reichman, N.E. and D.L. Pagnini, Maternal age and birth outcomes: data from New Jersey. *Fam Plann Perspect*, 1997. **29**(6): p. 268-72, 295.
184. Wildman, K. and M.H. Bouvier-Colle, Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *Bjog*, 2004. **111**(2): p. 164-9.
185. Zhu, L., et al., Comparison of maternal mortality between migrating population and permanent residents in Shanghai, China, 1996-2005. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009. **116**(3): p. 401-407.

186. Alexander, S., et al., Maternal health outcomes in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003. **111 Suppl 1**: p. S78-87.
187. Lang, C.T. and J.C. King, Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008. **22(3)**: p. 517-31.
188. Richardus, J.H., et al., Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003. **14(4)**: p. 267-76.
189. Sachs, B.P., et al., The risks of lowering the cesarean-delivery rate. *N Engl J Med*, 1999. **340(1)**: p. 54-7.
190. Andersen, A.N., et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2006. **21(7)**: p. 1680-97.
191. Andersen, A.N., et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2005. **20(5)**: p. 1158-76.
192. Andersen, A.N., et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2007. **22(6)**: p. 1513-25.
193. Alexander, G.R., M.D. Kogan, and S. Nabukera, Racial differences in prenatal care use in the United States: are disparities decreasing? *Am J Public Health*, 2002. **92(12)**: p. 1970-5.
194. Kirkup, W., Perinatal audit: does confidential enquiry have a place? *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. **97(5)**: p. 371-3.
195. De Miguel Sesmero JR, Temprano González MR, Muñoz P, Cararach Ramoneda V, Martínez Pérez Mendaña J, Vilar Checa E, Cabrillo E. Maternal mortality in Spain from 1995-1997. Results of a hospital survey. *Prog Obst Ginecol*; 45(12):535-34.

196. Deneux-Tharoux, C., et al., Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. *Obstet Gynecol*, 2005. **106**(4): p. 684-92.
197. Schuitemaker, N., et al., Underreporting of maternal mortality in The Netherlands. *Obstet Gynecol*, 1997. **90**(1): p. 78-82.
198. Centers for Disease Control. Guidelines for investigating cluster of health events. *MMWR* 1990; 39:1-23.
199. Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR Recomm Rep*. 1990;39(RR-11):1-23.
200. Niyonsenga, T. and P. De Wals, A method for the follow-up of clusters of adverse reproductive outcomes. *Eur J Epidemiol*, 1999. **15**(9): p. 833-7.
201. Resolución del parlamento Europeo: Sobre los retos demográficos y la solidaridad entre generaciones. Parlamento Europeo. P6_TA(2006)0115. Resolución del (23-03-2006).
202. Chang, J., et al., Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ*, 2003. **52**(2): p. 1-8.
203. Berg, C.J., et al., Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(2): p. 289-96.
204. MacKay, A.P., et al., The check box: determining pregnancy status to improve maternal mortality surveillance. *Am J Prev Med*, 2000. **19**(1 Suppl): p. 35-9.
205. Harter, L., P. Starzyk, and F. Frost, A comparative study of hospital fetal death records and Washington State fetal death certificates. *Am J Public Health*, 1986. **76**(11): p. 1333-4.
206. Gissler, M., et al., Pregnancy-associated deaths in Finland 1987-1994--definition problems and benefits of record linkage. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997. **76**(7): p. 651-7.

10. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS Y RESUMEN

10.1. Revistas nacionales e internacionales de publicación.

Esta tesis ha dado lugar a la publicación de los siguientes artículos en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares:

Dos artículos publicados en **Gaceta Sanitaria**, que es la revista científica y órgano de expresión de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). Gaceta Sanitaria fue indexada en Science Citation Index hace dos años, por lo que no dispondrá del factor de impacto calculado por Thomson Reuters hasta junio de 2010. Utilizando la metodología y datos disponibles en Web of Science, el factor de impacto estimado de Gaceta Sanitaria para el año 2009 sería de **1,5**.

Gaceta Sanitaria is the scientific journal and expression tool of the Spanish Society of Public Health and Health Administration. Gaceta Sanitaria is indexed in Science Citation Index, where was included two years ago, and hence its official impact factor computed by Thomson Reuters will be announced in June 2010. Using the data available from the Web of Science and a similar methodology, we estimated that Gaceta's impact factor could be **1.5**.

Dos artículos aceptados y pendientes de publicación en el **European Journal of Public Health**, que es una revista multidisciplinar en el campo de la salud pública. EJPH publica contribuciones relacionadas con la medicina social, la epidemiología, la investigación de los servicios de salud, la gestión, la ética, la economía de la salud, las ciencias sociales y la salud ambiental. El factor de impacto para el año 2008 fue de **2,2**.

The European Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of public health, publishing contributions from social medicine, epidemiology, health services research, management, ethics and law, health economics, social sciences, and environmental health. The impact factor in 2008 was **2.2**.

Un artículo publicado en el **Journal of Epidemiology and Community Health**. JECH es una revista internacional que abarca aspectos epidemiológicos y de salud pública. El JECH publica investigaciones originales, opiniones y materiales relacionados con el estudio y la mejora de las comunidades en el mundo entero. El EJPH es el órgano de expresión de la sociedad de epidemiología social del Reino Unido. El factor de impacto en 2008 fue de **3,2**.

The Journal of Epidemiology and Community Health is a truly international journal that encompasses all aspects of epidemiology and public health. It publishes original research, opinions and materials concerned with the study and improvement of communities worldwide. The 2008 impact factor was **3.2**.

Un artículo publicado en el **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. El EJOGR publica entre otros artículos originales de investigación en el campo de la obstetricia, el diagnóstico prenatal, la medicina materno-fetal, la perinatología, la ginecología general, la ginecología oncológica, la uro-ginecología, la medicina reproductiva, la infertilidad, la endocrinología de la reproducción, la salud sexual y la ética de la reproducción. El EJOGR proporciona un foro de discusión en obstetricia para los científicos y los profesionales clínicos a través de Europa y el mundo. El factor de impacto para el año 2008 fue de **1,6**.

The fields covered by the **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** are prenatal diagnosis, materno-fetal medicine, perinatology, general gynecology, gynecologic oncology, uro-gynecology, reproductive medicine, infertility, reproductive endocrinology, sexual medicine and reproductive ethics. The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology provides a forum for scientific and clinical professional communication in obstetrics and gynecology throughout Europe and the world. The 2008 impact factor is **1.6**

10.2. RESUMEN (Formato IMRD)

Introducción:

En el último tercio del siglo XX en España se ha producido un cambio en el patrón reproductivo caracterizado fundamentalmente por un marcado descenso de la natalidad y un incremento de la edad media materna en el primer embarazo. Es así como en 2006, con 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva, España se situaba en el grupo de países con el índice sintético de fecundidad más bajo del mundo, sólo por encima de Ucrania y Grecia. Sin embargo, en los últimos veinte años, a pesar de la baja fecundidad, el número de embarazos en mujeres mayores de 35 años ha ido aumentando progresivamente, representando el 21,2% de los partos en el año 2006.

Diferentes autores han asociado este aumento de la fecundidad en mujeres mayores de 35 años con una mayor morbi-mortalidad feto-neonatal y materna. La mortalidad materna es considerada una causa evitable de muerte, fuertemente relacionada con la calidad asistencial del sistema sanitario y factores sociales y económicos. La calidad de la asistencia sanitaria y los cuidados brindados a las mujeres embarazadas es un elemento que puede explicar las diferencias geográficas entre tasas. Diversos estudios comparados realizados en otros países desarrollados han puesto de manifiesto que las madres inmigrantes presentaron peores resultados obstétricos y perinatales que los de las madres autóctonas.

A pesar de este conjunto de cambios en el patrón reproductivo de España, poco se sabe acerca de las consecuencias del mismo en términos de impacto en los resultados obstétricos y perinatales. Por lo tanto, el objetivo general de esta tesis por artículos es estudiar el impacto del cambio en el patrón de fecundidad sobre la morbi-mortalidad materna y feto-neonatal durante el periodo 1996-2006 en España. Los objetivos específicos son los siguientes:

Relacionados con los resultados perinatales y la fecundidad:

1. Describir y analizar la tendencia de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer durante 1996-2005 en España.
2. Analizar la asociación entre la edad materna avanzada y la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer durante 1996-2005 en España.
3. Comparar el riesgo de bajo peso al nacer en función del país de origen de la madre durante 1996-2006 en España.

4. Comparar la evolución de la fecundidad de las madres originarias de países extranjeros frente a españolas durante 1996-2006 en España.
5. Comparar la prevalencia de partos de madres de 35 y más años de España frente a los países de la Europa de los 15 (EU15), durante los años 2000-2005.

Relacionados con la mortalidad materna:

6. Analizar la tendencia de la razón de mortalidad materna durante la década 1996-2005 en España.
7. Describir las causas de muerte materna según el código de Clasificación Internacional de Enfermedades (en su décima versión) de los años con un exceso significativo de mortalidad materna, así como los factores socio-demográficos asociados con las mismas.
8. Comparar el riesgo de mortalidad materna a nivel ecológico en función de la región geográfica y el país de origen de la madre durante la década 1999-2006 en España.
9. Analizar el riesgo individual de muerte materna en función del país de origen de la madre durante 1999-2006.

Métodos:

Para dar respuesta a los objetivos de investigación descritos se han realizado seis estudios con diferentes aproximaciones metodológicas. Dos estudios observacionales descriptivos de base poblacional, tres estudios ecológicos dos de ellos de tendencias y otro observacional y finalmente, un estudio observacional analítico de casos y controles de base poblacional. Los métodos utilizados en cada uno de estos estudios fueron los siguientes:

Primer estudio: Observacional descriptivo de base poblacional.

Responde a los dos primeros objetivos. La asociación entre el bajo peso al nacer, la prematuridad y la mortalidad fetal tardía en función de la edad materna se analizó mediante la distribución de probabilidad binomial y tablas de contingencia para presentar razones de prevalencia. El riesgo de mortalidad fetal tardía, ajustado por la edad y la prematuridad fueron analizados mediante modelos de regresión de Poisson.

Segundo estudio: Observacional descriptivo de base poblacional.

Este estudio descriptivo con intencionalidad analítica responde al tercer objetivo específico planteado anteriormente. Se describieron las prevalencias de bajo peso, de embarazos en mayores de 35 años y de embarazos múltiples en función del país de origen

de la madre. Mediante un análisis de regresión logística se obtuvieron las odds ratios como medidas de asociación del bajo peso al nacer en función del país de origen materno.

Tercer estudio: Ecológico de tendencias de base poblacional.

Este estudio ecológico de tendencias y de base poblacional responde al cuarto objetivo específico de investigación. Las tasas de fecundidad de madres españolas y de madres extranjeras se compararon mediante una estandarización directa. La comparación de la fecundidad de las mujeres extranjeras frente a la de las españolas ajustada por la edad materna y el período en estudio se comparó mediante un modelo lineal generalizado bajo el supuesto de una distribución de Poisson. La tendencia de la serie en función de la nacionalidad se describió mediante gráficos temporales a los que se ajustaron modelos de regresión lineal simple.

Cuarto estudio: Ecológico de tendencias de base poblacional.

Este estudio da respuesta a los objetivos específicos quinto, sexto y séptimo. Se analizaron las tendencias de las razones estandarizadas de mortalidad materna mediante modelos de regresión de Poisson ajustados por la edad y el período en estudio. Para los años con exceso de mortalidad se realizó un análisis descriptivo de los factores socio-demográficos básicos asociados a las muertes maternas.

Quinto estudio: Ecológico observacional de base poblacional.

Para dar respuesta al octavo objetivo de investigación, se comparó las razones de mortalidad materna estandarizadas por la edad de las comunidades autónomas y provincias de España, tomando como referencia el conjunto del país. Así mismo, se analizó el riesgo de mortalidad materna ajustado por la edad y la comunidad autónoma mediante la comparación de las razones de mortalidad materna de las madres de origen extranjero frente a las madres españolas, durante el período 1999-2006.

Sexto estudio: Observacional analítico de casos y controles apareados.

Finalmente, este estudio da respuesta al noveno y último objetivo. El riesgo de mortalidad materna asociado a las madres de origen extranjero comparado con el de las madres españolas se analizó mediante un estudio de casos y controles apareado. Cada caso de muerte materna acontecido durante 1999-2006 fue apareado en función del año de la defunción del caso con cuatro controles obtenidos de la misma población (madres que dieron a luz ese mismo año).

Resultados:

Con respecto a los resultados perinatales, las tasas de mortalidad fetal tardía y de fecundidad aumentaron en las mujeres de más de 35 años, remarcablemente por encima de los 45 años. El riesgo de mortalidad fetal tardía fue 2,7 IC95%= (1,8-3,0) veces superior para las mujeres de 45 y más años con una fracción etiológica de la exposición del 69% IC95%= (55,2-78,6). La prevalencia de prematuridad y de bajo peso para este mismo grupo de edad fue tres veces superior con una razón de prevalencias de prematuridad: 2,9 IC95%= (2,7-3,1) y de bajo peso de 3,1 IC95%= (2,9-3,3).

En función del país de origen, los nacidos de madres europeas (incluidas las madres españolas) presentaron una probabilidad de bajo peso al nacer asociada a la conjunción de una mayor edad materna y de embarazos múltiples, mientras que para los recién nacidos de madres originarias de países relacionadas con la inmigración económica, el bajo peso se distribuyó por todos los grupos de edad y tanto para los nacimientos simples como múltiples. Las madres de origen rumano, presentaron la probabilidad más elevada de tener un hijo de bajo peso durante el período en estudio con una odds ratio de 2,34 IC95%= (1,20-4,80).

El análisis comparado de la fecundidad en España, revela que las mujeres extranjeras tuvieron más hijos y a edades más tempranas que las madres españolas durante el período 1996-2006 (Índice Sintético de Fecundidad: 2,0 frente a 1,2). La fecundidad de las mujeres españolas aumentó sobre todo en el grupo de las mayores de 35 años, mientras que la fecundidad de las mujeres extranjeras se caracterizó por una mayor fecundidad para las mujeres menores de 35 años, y marcadamente superior para las menores de 19 años. La fecundidad de las madres extranjeras menores de 19 años fue 6 veces superior que la de las mujeres españolas del mismo grupo de edad, con una razón de tasas de fecundidad de 6,00 IC95%= (2,60-13,86).

Con respecto a **la mortalidad materna**, esta fue un 30% más elevada en el año 2005 con respecto a 1996 con una razón de mortalidad ajustada por la edad de 1,3 IC95%= (1,1-1,6). El riesgo de mortalidad materna en función de la edad materna fue 3 veces superior para las madres mayores de 35 años con un riesgo relativo de 2,90 IC95%= (2,01-4,06). A nivel ecológico (agregado), las madres de origen subsahariano presentaron las razones de mortalidad materna más elevadas e independientemente de la comunidad autónoma de origen y la edad materna, el grupo de madres de origen extranjero comparadas con el grupo de madres españolas, presentaron un riesgo de muerte materna 67% superior con un riesgo relativo de 1,67 IC95%= (1,22-2,33). De igual forma, independientemente del origen materno y de la edad de las madres, dos comunidades autónomas presentaron un exceso significativo de muertes maternas: Andalucía, con un riesgo relativo de 1,84 IC95%= (1,32-2,57) y Asturias con un riesgo relativo de 2,78 IC95%= (1,24-6,24). Finalmente, el análisis del riesgo de muerte materna a nivel individual, independientemente de la edad materna, fue un 87% superior para las madres de origen extranjero en comparación con las madres españolas.

Discusión y conclusiones:

La fuerte asociación puesta de manifiesto entre los peores resultados perinatales y la edad materna avanzada está íntimamente ligada al cambio del patrón reproductivo que se ha producido en España en los últimos años. La elevada prevalencia de embarazos en mujeres mayores de 35 años, una de las más altas de Europa, es el resultado de la dificultad en la conciliación de la vida familiar con la laboral. Las técnicas de reproducción asistida han dado respuesta a los problemas de subfertilidad relacionados con la edad avanzada. En España la fecundidad de las mujeres mayores de 35 años y la morbi-mortalidad feto-neonatal asociada a la edad materna avanzada han aumentado durante el período 1996-2006. Por lo tanto, hay que preguntarse qué impacto están teniendo las técnicas de reproducción asistida en el aumento de la fertilidad de las mujeres a edades avanzadas y si, independientemente de cualquier otro factor, éstas últimas aumentan el riesgo de morbi-mortalidad feto-neonatal. En este sentido, una reciente revisión sistemática de la literatura publicada en *The Lancet* y tres meta-análisis, encontraron un mayor riesgo de morbi-mortalidad feto-neonatal para los nacidos mediante las técnicas de reproducción asistida. En cualquier caso, se requieren nuevos estudios en el ámbito de la epidemiología perinatal que analicen el impacto, en resultados de morbi-mortalidad materna y neonatal, de estas técnicas aplicadas a las mujeres a edades avanzadas en España. Es por esto que urge la dinamización de la puesta en marcha de la vigilancia epidemiológica transversal y longitudinal de los resultados de estas técnicas a través de los datos del registro nacional de técnicas de reproducción asistida.

Como consecuencia del cambio del patrón reproductivo asociado a la edad materna avanzada, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer aumentaron durante el período 1996-2006 en España. Pero además, este cambio de patrón también se caracterizó por las diferencias encontradas de fecundidad y prevalencia de bajo peso al nacer en función del país de origen materno. El riesgo de bajo peso al nacer fue mayor para los recién nacidos de madres de origen extranjero asociándose a todos los grupos de edad, mientras que para las madres españolas el riesgo de bajo peso al nacer se pudo explicar por la combinación de la edad materna avanzada y los embarazos múltiples. La fecundidad de las mujeres de origen extranjero comparada con las de las mujeres españolas fue diferente, caracterizada fundamentalmente por una mayor fecundidad, siendo esta diferencia muy acentuada para el grupo de mujeres menores de 19 años. Este patrón de fecundidad puede estar asociado a diferencias sociales y culturales específicas del grupo de mujeres de origen extranjero. Por lo tanto, sería deseable reorientar las políticas de prevención de embarazos en madres adolescentes y de educación sexual, con el objetivo de tomar en cuenta las especificidades socio-culturales de las mujeres de origen extranjero, así como adecuar culturalmente los mensajes de prevención.

En cuanto a la mortalidad materna también se observó un cambio de tendencia, caracterizado por un incremento de las muertes maternas, asociado a la edad materna avanzada. Además, se confirmaron desigualdades geográficas entre comunidades autónomas y en función del país de origen de la madre. Estos cambios justifican la

necesidad de una vigilancia epidemiológica más intensa de las causas y factores determinantes de las muertes maternas, con la finalidad de dotar de argumentos y criterios las intervenciones encaminadas a su prevención. La existencia de desigualdades por comunidades autónomas y provincias, así como las desigualdades en función del país de origen de la madre, deberían bastar para implementar un sistema de vigilancia activo de la mortalidad materna en España. La realización rutinaria de auditorías para cada caso de muerte y de encuestas cualitativas para el análisis profundo de los factores determinantes que rodearon las muertes maternas, pueden ser medidas de un valor incuestionable para la comprensión, caracterización y prevención de un fenómeno evitable como es la mortalidad materna.

Conclusiones:

1. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras durante el período 1996-2006 fue marcadamente diferente al de las mujeres españolas. Las mujeres extranjeras tuvieron más hijos y a edad más temprana. La tendencia creciente observada en la fecundidad de las mujeres españolas es debida sobre todo al aumento de la fecundidad de las mujeres mayores de 35 años. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras comparado con el de las españolas, se ha caracterizado fundamentalmente por una mayor fecundidad, muy acentuada en el grupo de mujeres menores de 19 años.
2. Durante 1996-2005, el importante aumento de los embarazos en mujeres mayores de 35 años en España ha provocado un marcado aumento de la morbi-mortalidad feto-neonatal. En términos de impacto a nivel de salud pública, esta situación se manifiesta con elevada fracción etiológica de mortalidad fetal tardía para la edad materna avanzada y unas altas prevalencias de prematuridad y bajo peso al nacer, con la consiguiente repercusión que a nivel económico supone la atención hospitalaria de la morbi-mortalidad feto-neonatal.
3. Las madres de origen extranjero en España durante el período 1996-2006, tuvieron una mayor probabilidad de tener un recién nacido de bajo peso y embarazos en adolescentes, mientras que las madres europeas, incluidas las españolas, presentaron una mayor prevalencia de embarazos múltiples y a edades avanzadas.
4. Durante el período 1996-2006 se ha producido un cambio en el patrón de la mortalidad materna en España caracterizado por una tendencia creciente y un incremento del riesgo de mortalidad materna a edades avanzadas.
5. Durante el período 1996-2006 se han encontrado desigualdades geográficas de la mortalidad materna en España, así como un mayor riesgo de mortalidad materna para las mujeres de origen extranjero.

Recomendaciones:

Se recomienda, la instauración de un sistema de vigilancia epidemiológica de la reproducción en general y de los resultados de las técnicas de reproducción asistida en particular. Este sistema no debería limitarse a la evaluación retrospectiva de la calidad de los centros que aplican la técnica, sino que sería recomendable la realización de un seguimiento longitudinal y prospectivo en base a la constitución de una cohorte de recién nacidos. En general, los servicios de vigilancia epidemiológica de la administración central y autonómica del Estado deberían desempeñar un papel más activo en la vigilancia epidemiológica de los resultados de la reproducción en España.

Se recomienda la adecuación de los servicios y actividades, ya sean preventivos o asistenciales a la diversidad cultural en España. Las diferentes nacionalidades de las mujeres que en edad reproductiva hacen uso de los recursos sanitarios que el Estado pone a su disposición, requiere de nuevas estrategias para la adecuación de los mensajes de prevención y promoción de la salud. Las especificidades culturales y los diferentes patrones epidemiológicos de reproducción de las mujeres en edad reproductiva en España, así como la elevada prevalencia de embarazos en adolescentes entre las mujeres de origen extranjero, requieren un abordaje de prevención particular.

Y finalmente, se recomienda la instauración de un sistema activo de vigilancia de la mortalidad materna, con la realización de auditorías de casos y de encuestas cualitativas de los factores determinantes que rodearon las muertes.

11. ANEXOS

Anexo 1.

Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005)

Miguel Ángel Luque Fernández

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC), Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005])

Resumen

Objetivos: Describir la evolución de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como su asociación con la edad materna avanzada, en España, durante el período 1996-2005.

Métodos: Estudio ecológico. La prematuridad y el bajo peso en función de la edad materna se analizan mediante tablas de contingencia. La evolución de las tasas de mortalidad fetal tardía se analiza mediante una estandarización directa. El riesgo de mortalidad fetal tardía, ajustado por la edad materna y la prematuridad, se analiza mediante una regresión de Poisson.

Resultados: Las tasas de mortalidad fetal tardía y de fecundidad han aumentado en las mujeres de más de 35 años de edad, sobre todo en las mayores de 45 años. El riesgo de mortalidad fetal tardía es 2,7 veces superior para las mujeres a partir de los 45 años (razón de tasas: 2,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,8-3,0), con una fracción etiológica de la exposición del 69% (IC95%: 55,2-78,6). La prevalencia de prematuridad y de bajo peso para este mismo grupo es 3 veces superior, con una razón de prevalencias de prematuridad de 2,9 (IC95%: 2,7-3,1) y de bajo peso de 3,1 (IC95%: 2,9-3,3).

Conclusiones: El elevado riesgo de las mujeres de 45 o más años de edad se explica por el aumento de la proporción de embarazos en este grupo de edad. Se requieren nuevos estudios, en el ámbito de la epidemiología perinatal, que analicen el impacto de las técnicas de reproducción asistida en los embarazos a edades avanzadas, así como la dinamización de la puesta en marcha del registro nacional de técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: Edad materna. Mortalidad fetal tardía. Recién nacido de bajo peso. Recién nacido prematuro. Técnicas de reproducción asistida.

Abstract

Objectives: To describe trends in fertility, fetal death rate, prematurity and low birth weight, as well as their association with advanced maternal age, in Spain from 1996 to 2005.

Methods: We performed an ecological study. The association between low birth weight and prematurity with maternal age was analyzed through contingency tables. The pattern of fetal mortality rate was analyzed through direct standardization. To study the risk of late fetal mortality, adjusted by age and prematurity, a Poisson regression model was used.

Results: The rates of fertility and late fetal mortality increased in women aged more than 35 years, especially in women aged more than 45 years. The risk of late fetal mortality was 2.7 times higher in women aged 45 years and above (rate ratio, 2.7; 95%CI: 1.8-3), with an etiological fraction of exposure of 69% (95%CI: 55.2-78.6). The prevalence rate of prematurity and low birth weight was three times higher in this age group, with a prevalence rate of prematurity of 2.9 (95%CI: 2.7-3.1) and of low birth weight of 3.1 (95%CI: 2.9-3.3).

Conclusions: The high risk found in women aged more than 45 years is explained by the increase in the proportion of pregnancies within this age group during the period analyzed. Further studies in perinatal epidemiology that analyze the impact of assisted reproduction techniques in pregnancies in older women are required, as well as a national registry of assisted reproduction techniques.

Key words: Maternal age. Fetal death rate. Low birth weight infant. Premature infant. Assisted reproduction techniques.

Correspondencia: Miguel Ángel Luque Fernández.

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC).

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Sinieso Delgado, 6. Pabellón 12. 28029 Madrid. España.

Correo electrónico: fmiguelangel@isciii.es

Recibido: 27 de agosto de 2007. Aceptado: 16 de enero de 2008.

Introducción

En la década de los ochenta se inició en España un progresivo descenso de la natalidad. En 2006, con 1,3 hijos de media por mujer en edad reproductiva, se situaba en el grupo de países con el índice sintético de fecundidad más bajo del mundo, por encima de Ucrania y Grecia (entre otros), con 1,1 y 1,2 hijos por mujer, respectivamente¹. El descenso de la fecundidad experimentado se produce sobre todo en las mujeres menores de 35 años, ya que en los últimos 20 años ha aumentado el número de embarazos en mujeres de más de 35 años, que representan el 21,2% de los embarazos del año 2006². Los determinantes sociales de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en nuestra sociedad durante el último tercio del siglo xx. La incompatibilidad de la conciliación entre la vida familiar y laboral, la ausencia durante años de políticas protectoras de la maternidad, y la progresiva medicalización del embarazo y el parto, se han propuesto como determinantes del descenso de la natalidad y del aumento de la edad media para el primer embarazo^{2,3}. Las técnicas de reproducción asistida comenzaron a desarrollarse en España en la década de los setenta. En 1984 nació el primer niño fecundado *in vitro*⁴. La probabilidad de conseguir un embarazo disminuye con la edad, y a partir de los 35 años esta disminución es más marcada⁵. Las técnicas de reproducción asistida, entre otras muchas indicaciones, están utilizándose en los casos de disminución de la fertilidad debida a la edad materna avanzada y, por tanto, están contribuyendo al aumento del número de embarazos en mujeres mayores de 35 años. En los países desarrollados, se estima que alrededor del 1% de los nacimientos son fruto de la reproducción asistida⁶. En España, actualmente se desconoce el número exacto de niños nacidos mediante estas técnicas. La ley 14/06, de la que cabe destacar la creación del «Registro de actividad» de los centros de reproducción asistida, nos abre la posibilidad de controlar en un futuro este estadístico⁷. Son muchos los trabajos que han puesto de manifiesto la asociación entre la edad materna avanzada y el aumento de la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer⁸⁻¹⁴. El presente estudio describe la evolución de la fecundidad, la mortalidad fetal tardía, la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como su asociación con la edad materna avanzada, en España, para el período 1996-2005.

Métodos

Diseño

Estudio ecológico de tendencias para el análisis de la evolución de las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía, y transversal para la estimación de la prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer.

Población de estudio

Nacimientos de hijos de mujeres residentes en España durante el período 1996-2005.

Descripción de las variables

Los datos agregados de este estudio se obtuvieron de las estadísticas de la base de datos del Movimiento Natural de la Población, y del padrón municipal de habitantes del Instituto Nacional de Estadística (INE) de España². Las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía se calcularon como sigue:

$$\text{Tasa de fecundidad general} = \frac{\sum \text{Nacidos vivos}}{\sum \text{Mujeres de 15-49 años}} \times 1.000$$

Tasa de fecundidad específica por edad =

$$\frac{\sum \text{Nacidos vivos de madres de «X» años}}{\sum \text{Mujeres de «X» años de edad}} \times 1.000$$

Tasa de mortalidad fetal tardía =

$$\frac{\sum \text{Muertes fetales}}{\sum \text{Nacidos vivos}} \times 1.000$$

Desde 1975, el INE define como «nacimiento» todo recién nacido con vida, y como «muerte fetal tardía» todo feto muerto con 6 o más meses de gestación, antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre. De igual forma, el INE define la «prematuridad» como el recién nacido de menos de 37 semanas, y el «bajo peso al nacer» como menos de 2.500 g¹⁵. Estos dos parámetros se calcularon como proporciones en las cuales el numerador lo componía el total de recién nacidos de bajo peso o de prematuros para ese año, y el denominador el total de nacidos vivos para el mismo año o período. La edad materna fue categorizada en 4 grupos: < 35, 35-39, 40-44 y ≥ 45 años. El grupo de menores de 35 años se tomó como referencia.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las tasas de mortalidad fetal tardía, de fecundidad, de la proporción de prematuridad y del bajo peso al nacer. Para el análisis de la evolución de las tasas de mortalidad fetal tardía se llevó a cabo una estandarización directa. Como nos interesaba valorar la evolución temporal de la mortalidad, se tomó como referencia el año 1996, obteniendo las tasas de mortalidad estandarizadas de los años siguientes. Las tasas ajustadas así obtenidas se interpretaron como la mortalidad de la población, en el tiempo t, de no haber cambiado la estructura de edades de dicha población a lo largo del tiempo considerado¹⁶. En segundo lugar, se analizaron las tasas de fecundidad y de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para cada uno de los años del estudio, y para el total de los 10 años, calculando la razón de tasas (RT) como medida de asociación y la fracción etiológica debida a la exposición (FEE) como medida de impacto en la población. La FEE se calculó como la RT expresada en términos relativos (RT - 1/RT), con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%), interpretada como el porcentaje de riesgo de mortalidad fetal tardía atribuible a la edad materna. Para el cálculo de la RT de la mortalidad fetal tardía ajustada en función de la edad materna, para el período total de 10 años, se utilizó un primer modelo de regresión binomial negativa. La prematuridad se asocia con la mortalidad fetal tardía y, a su vez, con la edad materna, y no es un factor intermedio de la asociación entre la mortalidad fetal tardía y la edad materna. Por tanto, se con-

troló el efecto de la prematuridad introduciéndola como covariable en un segundo modelo de regresión de Poisson. Los dos modelos empleados fueron:

- Tasa de mortalidad fetal tardía = $\beta_0 + \beta_1 \times$ edad materna.
- Tasa de mortalidad fetal tardía = $\beta_0 + \beta_1 \times$ edad materna + $\beta_2 \times$ prematuridad.

De este modo obtuvimos la RT de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna, ajustada por la prematuridad, con sus respectivos IC95%, para el conjunto de los 10 años en estudio. La bondad del ajuste de los modelos fue verificada mediante el estadístico de desviación y el contraste de verosimilitud. Finalmente, para el análisis de la proporción de recién nacidos prematuros y de bajo peso en función de la edad materna, se llevó a cabo un análisis de tablas de contingencia, calculando como medida de la fuerza de la asociación la razón de prevalencias (RP)^{17,18}. El programa estadístico utilizado para el análisis de los datos fue el Stata v.10.0¹⁹.

Resultados

Se observa una disminución progresiva de la tasa de mortalidad fetal tardía en España durante el período 1996-2005, a la vez que un aumento de la tasa de fecundidad general, debido a los nacidos vivos de madres de ≥ 35 años (tablas 1 y 2). Cabe destacar el in-

Tabla 1. Análisis descriptivo: número absoluto de recién nacidos vivos en función de la edad materna, porcentaje de recién nacidos de madres mayores de 35 años, número absoluto de mujeres en edad fértil, número absoluto de muertes fetales tardías, TMFT, TME, TFG, prevalencia de recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación y de recién nacidos de menos de 2.500 g, en el período 1996-2005, en España

Año	Recién nacidos por grupos de edad materna (n):					Mujeres en edad fértil ^a (n)	MTF (n)	TMFT (‰)	TME (‰)	TFG (‰)	Prematuros n (%)	Bajo peso n (%)
	< 35 años	35-39 años	40-44 años	≥ 45 años	> 35 años (%)							
1996	324.160	34.402	3.932	132	10,6	10.306.679	1.423	3,9	Ref.	35,2	17.923 (4,9)	20.721 (5,7)
1997	326.720	37.964	4.217	134	11,5	SD	1.531	4,2	4,2	SD	24.889 (6,7)	21.829 (5,9)
1998	319.976	40.624	4.445	148	12,4	10.386.132	1.416	3,8	3,9	35,1	25.839 (7,1)	22.522 (6,2)
1999	329.496	45.245	5.201	188	13,3	10.418.963	1.463	3,8	3,7	36,5	27.578 (7,2)	24.423 (6,4)
2000	341.483	50.353	5.588	208	14,1	10.516.807	1.479	3,7	3,4	37,8	29.380 (7,4)	25.999 (6,5)
2001	345.262	54.473	6.395	250	15,0	10.677.807	1.541	3,8	3,4	38,0	29.710 (7,3)	27.760 (6,8)
2002	353.159	58.447	6.968	272	15,7	10.872.784	1.470	3,5	3,1	38,5	32.400 (7,7)	29.917 (7,1)
2003	369.423	64.364	7.793	301	16,4	11.075.129	1.494	3,4	2,7	39,9	34.278 (7,8)	31.649 (7,2)
2004	377.348	68.611	8.281	351	17,0	11.167.478	1.438	3,2	2,5	40,7	35.279 (7,8)	32.365 (7,1)
2005	384.681	71.874	9.422	394	17,5	11.358.283	1.538	3,3	2,6	41,0	34.620 (7,4)	33.658 (7,2)

MFT: muertes fetales tardías; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía; TME: tasa de mortalidad estandarizada; TFG: tasa de fecundidad general; SD: sin datos.

^aMujeres en edad fértil: de 15-49 años.

Fuente: INE (elaboración propia).

Tabla 2. Evolución anual de las tasas de fecundidad específicas y de mortalidad fetal tardía en función del grupo de edad materna. Razón de tasas de mortalidad fetal tardía y fracción etiológica debida a la exposición, durante el período 1996-2005, en España

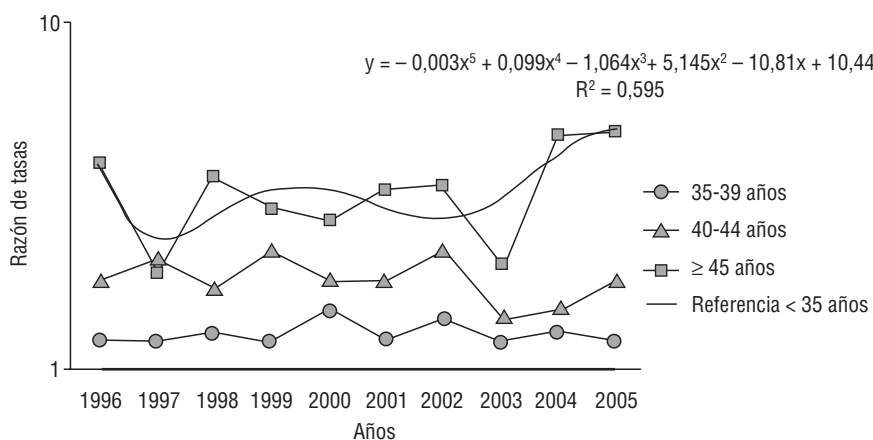
Año	Edad (años)	TFE, ‰ (IC95%)	TMFT, ‰ (IC95%)	RT (IC95%)	FEE (IC95%)
1996	< 35	51,1 (50,9-51,3)	3,8 (3,6-4)	Ref.	Ref.
	35-39	23,4 (23,2)	4,7 (3,9-5,3)	1,2 (1-1,4)	16,3 (1-29)
	40-44	3,1 (3-3,2)	6,9 (4,5-9,9)	1,8 (1,2-2,6)	44,2 (18,5-61,9)
	≥ 45	0,10 (0,09-0,12)	15,2 (1,8-54,7)	3,9 (0,9-15,5)	74,5 (-0,1 a 93,6)
1997	< 35	ND	4 (3,8-4,2)	Ref.	Ref.
	35-39	ND	5 (4,3-5,73)	1,2 (1,1-1,4)	19,6 (6,4-31)
	40-44	ND	8,5 (5,9-11,8)	2,1 (1,5-2,9)	53 (34,6-66,1)
	≥ 45	ND	7,5 (1,9-4,2)	1,9 (0,3-1,3)	46,2 (-2,8 a 92,3)
1998	< 35	50,1 (50,7-51,1)	3,8 (3,6-4)	Ref.	Ref.
	35-39	26,9 (26,6-27,1)	4,7 (3,9-5,3)	1,3 (1,1-1,5)	24,6 (12,5-35,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	6,9 (4,5-9,9)	1,7 (1,2-2,5)	43,1 (0,17-60,5)
	≥ 45	0,15 (0,12-0,17)	15,2 (1,8-54,7)	3,6 (0,9-14,3)	72,3 (-0,1 a 93)
1999	< 35	52,8 (52,6-53,0)	3,7 (3,5-3,8)	Ref.	Ref.
	35-39	29,4 (29,0-29,6)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (1,0-1,4)	20,0 (7,4-30,1)
	40-44	3,7 (3,6-3,8)	8,3 (6,0-11,1)	2,2 (1,6-3,0)	55,3 (34,6-67,0)
	≥ 45	0,13 (0,11-0,15)	10,6 (1,3-38,4)	2,9 (0,7-11,4)	62,5 ([-0,4]-91,2)
2000	< 35	54,8 (54,6-55)	3,5 (3,3-3,7)	Ref.	Ref.
	35-39	31,7 (31,5-32)	5,1 (4,5-5,7)	1,5 (1,3-1,7)	31,9 (22,1-40,5)
	40-44	3,9 (3,7-4)	6,3 (4,4-8,7)	1,8 (1,3-2,5)	44,4 (22,3-60,3)
	≥ 45	0,16 (0,14-0,18)	9,6 (1,2-34,7)	2,7 (0,7-10,1)	63,7 (-0,4 a 91)
2001	< 35	55,3 (55,1-55,5)	3,6 (3,4-3,8)	Ref.	Ref.
	35-39	33,4 (33-33,6)	4,5 (4-5,2)	1,2 (1,1-1,4)	20 (8-30,2)
	40-44	4,2 (4,1-4,3)	6,4 (4,6-8,7)	1,8 (1,3-2,4)	43,4 (22,8-58,5)
	≥ 45	0,19 (0,16-0,21)	12 (2,5-35,1)	3,3 (1,1-10,1)	70 (0,6-90,1)
2002	< 35	56,2 (56-56,4)	3,2 (3-3,4)	Ref.	Ref.
	35-39	34,7 (34,4-35)	4,6 (4,1-5,2)	1,4 (1,2-1,6)	29,9 (20-38,6)
	40-44	4,5 (4,4-4,6)	7,2 (5,3-9,4)	2,2 (1,6-2,9)	54,6 (39,8-65,7)
	≥ 45	0,2 (0,17-0,22)	11 (2,3-32,2)	3,4 (1,1-10,4)	70,3 (0,8-90,4)
2003	< 35	58,3 (58,2-58,5)	3,2 (3-3,4)	Ref.	Ref.
	35-39	36,9 (36,6-37,2)	4 (3,6-4,6)	1,2 (1,1-1,4)	20,2 (9-30,1)
	40-44	4,8 (4,7-4,9)	4,6 (3,2-6,4)	1,4 (1-1,9)	29,8 (2,4-49,6)
	≥ 45	0,21 (0,19-0,24)	6,6 (0,8-24)	2,0 (0,5-8,1)	51,1 (-0,9 a 87,7)
2004	< 35	59,8 (54,6-59,9)	2,9 (2,8-3,1)	Ref.	Ref.
	35-39	38,8 (38,5-39,1)	4 (3,5-4,5)	1,3 (1,2-1,5)	25,4 (14,9-34,6)
	40-44	5 (4,9-5,1)	4,3 (3-6)	1,5 (1-2)	31,4 (4,5-50,7)
	≥ 45	0,24 (0,21-0,27)	14,2 (4,6-33,2)	4,7 (1,9-11,3)	78,8 (49,4-91,2)
2005	< 35	60,6 (60,4-60,8)	3,1 (3-3,3)	Ref.	Ref.
	35-39	40 (39,7-40,3)	3,7 (3,3-4,2)	1,2 (1-1,3)	15,6 (3,7-26,1)
	40-44	5,5 (5,4-5,6)	5,8 (4,4-7,6)	1,8 (1,4-2,4)	46 (29,3-58,7)
	≥ 45	0,25 (0,23-0,28)	15,2 (5,6-33,1)	4,8 (2,2-10,6)	79,1 (53,7-90,6)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; FEE: fracción etiológica debida a la exposición; ND: no disponible; RT: razón de tasas de mortalidad fetal tardía; TFE: tasa de fecundidad específica; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía.
Fuente: INE (elaboración propia).

crecimiento del 60% de la tasa específica de fecundidad para las mujeres de ≥ 45 años en el año 2005 con respecto a 1996 (tabla 2). Si tomamos como población de referencia los recién nacidos del año 1996 y comparamos los siguientes años con éste mediante una estandarización directa de las tasas de mortalidad fetal tardía, se observa una clara y progresiva disminución

de las tasas estandarizadas (tabla 1). Por el contrario, podemos destacar un aumento progresivo de la prevalencia de prematuridad y de bajo peso al nacer durante los años del estudio. Desde 1996 a 2005, el incremento de la prematuridad y del bajo peso al nacer ha sido de un 20,8 y un 31%, respectivamente (tabla 1). El riesgo de mortalidad fetal tardía para cada año

Figura 1. Evolución anual de la razón de tasas de la mortalidad fetal tardía en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período 1996-2006 en España.



Fuente: INE (elaboración propia).

del estudio se concentra en el grupo de mujeres de ≥ 45 años; en 5 de los 10 años nos encontramos con más de un 70% del riesgo de mortalidad fetal tardía atribuible a este grupo de edad. Así, la disminución global de las muertes fetales tardías que se produce durante este período no se acompaña de una distribución homogénea en función de la edad materna. Si bien disminuye en el grupo de menos de 35 años, sucede lo contrario para las mayores de esta edad y muy particularmente para las de ≥ 40 años (tabla 2 y fig. 1). Debido a la dispersión de las muertes fetales tardías, el modelo empleado para el cálculo de las razones de las tasas de mortalidad fetal tardía en función de la edad materna para el conjunto de los 10 años fue una regresión binomial negativa. Mediante el test de la razón de verosimilitud ($\chi^2 = 11,28$; $p < 0,001$) se comprobó que este modelo era equivalente a una regresión de Poisson. El modelo nos muestra que, a pesar de la clara disminución de las tasas de mortalidad fetal tardía durante el período

1996-2005, el riesgo de muerte fetal tardía se concentra en las mujeres mayores de 40 años, y muy particularmente por encima de los 45 años. En un segundo modelo de regresión de Poisson se introdujo la prematuridad controlando el efecto confusor descrito en la bibliografía para esta última variable⁸⁻¹⁴. De una RT en el primer modelo de 3,1 (IC95%: 2,1-4,5) para el grupo de edad de ≥ 45 años, pasamos a una RT ajustada de 2,7 (IC95%: 1,8-3), con una disminución global del efecto de la edad materna sobre la mortalidad de un 12,9% (tabla 3). La prevalencia de recién nacidos con bajo peso es significativamente mayor en las mujeres mayores de 35 años, y muy notable para las mujeres de ≥ 45 años. Se observa que a mayor edad materna mayor es la RP, lo cual apoya el criterio de consistencia causal de «gradiente biológico». Cabe destacar las RP de las mujeres mayores de 45 años a partir de 1999, con valores > 3 (figs. 2 y 3). El grupo de mujeres mayores de 45 años tiene una RP 3,10 veces superior

Tabla 3. Modelos de regresión binomial negativa y de Poisson: TMFT en función de la edad materna y la prematuridad, para el total del período 1996-2005 en España (n = 14.793)

Período	Edad materna (años)	TMFT, ‰ (IC95%)	RT ^a (IC95%)	RT ^b (IC95%)	FEE ^c (IC95%)
1996-2005	< 35	3,8 (3,7-3,9)	Ref.	Ref.	Ref.
	35-39	4,8 (4,6-4,9)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	19,7 (16,1-23,2)
	40-44	6,9 (6-7,4)	1,7 (1,5-1,9)	1,5 (1,4-1,7)	42,5 (36,5-48,1)
	≥ 45	12,5 (8,3-18)	3,1 (2,1-4,5)	2,7 (1,8-3)	69 (55,2-78,6)
TMFT período		4,0 (3,9-4,1)			

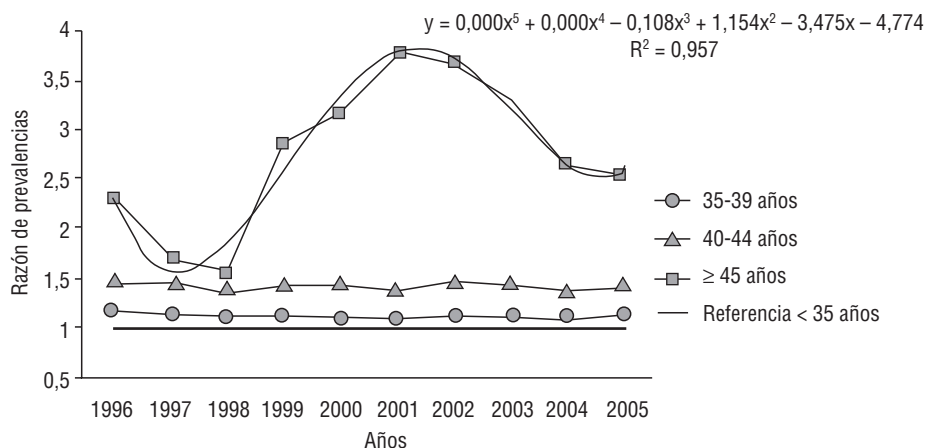
IC95%: intervalo de confianza del 95%; FEE: fracción etiológica debida a la exposición; RT: razón de tasas de mortalidad fetal tardía; TMFT: tasa de mortalidad fetal tardía.

^aRT en función de la edad materna obtenidas mediante un modelo de regresión binomial negativa.

^bRT ajustadas por la edad materna y la prematuridad mediante un modelo de regresión de Poisson.

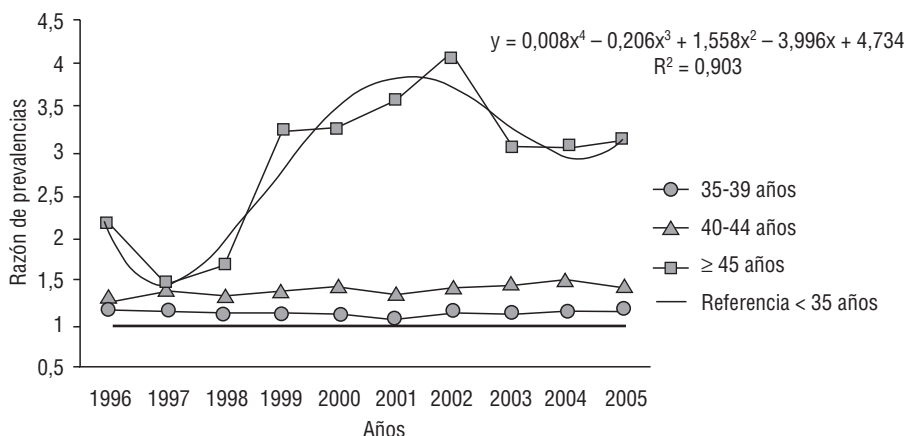
^cFracción etiológica debida a la exposición.

Figura 2. Evolución anual de la razón de prevalencias de la prematuridad en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período de 1996-2006 en España.



Fuente: INE (elaboración propia).

Figura 3. Evolución anual de la razón de prevalencias de bajo peso al nacer en función de la edad materna, tomando como referencia el grupo de edad de menores de 35 años, durante el período 1996-2006 en España.



Fuente: INE (elaboración propia).

(IC95%: 2,86-3,33) de tener un recién nacido de bajo peso, frente al grupo de menores de 35 años, en el período 1996-2005 (tabla 4). La proporción de recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación se comporta de manera semejante a la de bajo peso al nacer, con tan sólo pequeñas variaciones en los valores de RP. Cabe destacar las RP de las mujeres mayores de 45 años, que para el conjunto de los 10 años en estudio presentan una RP de prematuridad 2,92 veces superior (IC95%: 2,71-3,14) a la del conjunto de las mujeres menores de 35 años. La prevalencia de prematuridad para el total de los 10 años del estudio en este grupo de edad es destacablemente superior a

la del resto de las edades, con cifras cercanas al 20% (tabla 4).

Discusión

La asociación entre la edad materna avanzada, el riesgo de mortalidad fetal tardía y la morbilidad neonatal es un hallazgo esperado que no difiere de los encontrados en la bibliografía revisada⁸⁻¹⁴. La disminución de la mortalidad fetal tardía se relaciona clásicamente con los avances sociales, económicos y de salud pública

Tabla 4. Razón de prevalencias de la proporción de recién nacidos prematuros (n = 4.062.685 nacidos vivos, un 7,1% prematuros) y de bajo peso en función de la edad materna (n = 3.856.664 nacidos vivos; un 6,6% con bajo peso y un 5,07% sin peso declarado) para el período 1996-2005, en España

Período	Edad materna (años)	Prematuro < 37 SG, n (%)	A término ≥ 37 SG (n)	RP (IC95%)
1996-2005	< 35	223.569 (6,9)	3.025.622	Ref.
	35-39	57.006 (8,1)	645.617	1,14 (1,14-1,16)
	40-44	10.459 (9,9)	95.567	1,46 (1,43-1,49)
	≥ 45	862 (17,8)	3.983	2,92 (2,71-3,14)
Período	Edad materna (años)	Bajo peso < 2.500 g, n (%)	Normopeso ≥ 2.500 g (n)	RP (IC95%)
1996-2005	< 35	207.770 (6,7)	2.874.227	Ref.
	35-39	52.781 (7,8)	617.237	1,14 (1,13-1,15)
	40-44	9.472 (9,4)	90.692	1,42 (1,40-1,45)
	≥ 45	820 (18,3)	3.665	3,10 (2,86-3,33)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RP: razón de prevalencias; SG: semanas de gestación.
Fuente: INE (elaboración propia).

acontecidos durante el pasado siglo, entre los que cabe destacar la universalización y la gratuidad de los cuidados prenatales y los cambios estructurales, diagnósticos y terapéuticos que la perinatología experimentó en el último tercio del siglo xx²⁰. Sin embargo, gracias a los resultados de este estudio se demuestra que la disminución global de las muertes fetales tardías para este período no se acompaña de una distribución homogénea en función de la edad materna: si bien disminuye en el grupo de edad de menos de 35 años, sucede lo contrario para las mayores de 35, y muy particularmente para las de ≥ 45 años. Entre las limitaciones de este estudio hay que destacar el infraregistro de la mortalidad perinatal en las estadísticas oficiales de España^{21,22}, circunstancia que puede haber desplazado los resultados hacia la no asociación. Otra limitación que hay que tener en cuenta, relacionada con el tipo de estudio realizado, es que las medidas de asociación y de impacto encontradas no pueden expresarse como el riesgo individual de una mujer de determinada edad, ya que incurriríamos en el principal sesgo de este tipo de estudios: la falacia ecológica. Los resultados de las medidas del riesgo expresadas en razones de tasas y fracciones etiológicas debidas a la exposición pueden estar confundidas con otros múltiples factores no controlados en este estudio, como las técnicas de reproducción asistida, los antecedentes obstétricos, los datos antropométricos, la enfermedad materna, la paridad, las gestaciones múltiples^{22,23}, etc. De todos estos factores, la prematuridad y la edad materna fueron los únicos que se pudieron controlar en este estudio. Como consecuencia de la modificación de la normativa padronal de 1996, que establecía un nuevo sistema de gestión continua e informatizada de los padrones municipales, no disponemos de los datos de la población referidos a 1997 para el cálculo de la tasa

de fecundidad. Finalmente, nos encontramos con un 5% de pesos no declarados para los 10 años en estudio. A pesar de las limitaciones, el estudio nos ha mostrado un cambio en el patrón epidemiológico de la fecundidad y de las tasas de mortalidad fetal tardía para el período 1996-2005 en España. La relación entre la edad materna avanzada y el mayor riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal, muy notable a partir de los 45 años de edad, está asociada con el incremento de la fertilidad de las mujeres mayores de 35 años. Por tanto, hay que preguntarse qué impacto están teniendo las técnicas de reproducción asistida en el aumento de la fertilidad de estos grupos de edad y si, independientemente de cualquier otro factor, aumenta el riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal. En este sentido, una reciente revisión sistemática de la literatura médica y 3 metaanálisis encuentran un mayor riesgo de morbimortalidad fetal y neonatal en los recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida^{6,24-29}. Estas técnicas se están utilizando, entre otras muchas indicaciones, para el caso de la fertilidad natural disminuida en las mujeres de edad avanzada. Sería importante establecer los riesgos de mortalidad fetal tardía y de morbilidad neonatal asociados a las técnicas de reproducción asistida, ajustados por la edad materna. Así, podríamos obtener el riesgo atribuible a ellas independientemente de la edad materna, y viceversa. El importante incremento del número de embarazos en las mujeres mayores de 35 años se está manifestando con un aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal para este grupo de edad. En términos de impacto sobre la salud pública, esta situación se manifiesta con elevadas fracciones etiológicas de mortalidad fetal y altas prevalencias de prematuridad y bajo peso, para la edad materna avanzada, con el consiguiente efecto económico que supone la atención hos-

pitalaria de la morbimortalidad fetal y neonatal^{30,31}. En el aspecto político, se debería incidir en la génesis de los determinantes sociales del aumento de la proporción de embarazos en edades muy avanzadas. Así, el Parlamento Europeo insta a tomar las medidas necesarias que faciliten y apoyen la toma de la decisión de tener hijos a edades más tempranas³².

El mayor riesgo de las mujeres mayores de 35 años, muy acentuado a partir de los 45 años, se explica por el aumento de la proporción de embarazos en este grupo de edad durante el período de estudio. Se requieren nuevos estudios, en el ámbito de la epidemiología perinatal, que nos proporcionen el porcentaje de embarazos en edades avanzadas atribuible a las técnicas de reproducción asistida, así como sus resultados. Es necesaria la dinamización de la puesta en marcha del registro nacional de técnicas de reproducción asistida, como elemento básico de vigilancia epidemiológica en el ámbito de la salud reproductiva.

Bibliografía

1. Whosis [base de datos en internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm
2. INE [base de datos en internet]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975 [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase2/leer.jsp?L=0&divi=IDB&his=0>
3. Maroto-Navarro G, Del Mar García-Calvente M, Mateo-Rodríguez I. The challenge of maternity in Spain: social and health difficulties. *Gac Sanit*. 2004;18:13-23.
4. La Vanguardia [sede web]. La primera niña probeta de España cumple 20 años. Jueves 12 de julio de 2004 [citado 25 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.lavanguardia.es/>
5. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103:51-6.
6. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*. 2007;370:351-9.
7. Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida. Ley 14/06 de 26 de mayo. Boletín Oficial del Estado n.º 126 (27-05-2006).
8. Nabukera S, Wingate MS, Alexander GR, Saliu HM. First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med*. 2006;1:676-82.
9. Forman MR, Meirik O, Berendes HW. Delayed childbearing in Sweden. *JAMA*. 1984;252:3135-9.
10. Lee KS, Ferguson RM, Corpuz M, Gartner LM. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:84-9.
11. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isolato L. Delayed childbearing and adverse perinatal outcome. A population based study. *JAMA*. 1992;268:886-90.
12. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age a first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington state. *JAMA*. 1993;270:2547-77.
13. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000;15:2433-7.
14. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*. 2007;22:1264-72.
15. Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. Madrid: 2005 [citado 25 Jul 2007]. INE. Estadísticas del movimiento natural de la población. Metodología. Disponible en: <http://www.ine.es/metodologia/t20/t2030301.htm>
16. Irala J, Martínez MA, Seguí M. Epidemiología aplicada. 1.ª ed. Barcelona: Ariel; 2004.
17. Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med*. 1998;55:272-7.
18. Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales. *Gac Sanit*. 2003;17:70-4.
19. StataCorp. Stata Statistical Software, Release 10.0. College Station: Stata Corporation; 2007.
20. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsson N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level care. *Acta Paediatr*. 1997;86:503-11.
21. Ferrando J, Borrell C, Ricart M, Plasència A. Infradeclaración de la mortalidad perinatal: la experiencia de 10 años de vigilancia activa en Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:330-5.
22. Revert M, Rué M, Moreno C, Pérez G, Borrell C, Foradada C, et al. Análisis del infraregistro de la mortalidad perinatal y sus factores asociados en una región sanitaria de Cataluña. *Gac Sanit*. 1998;12:63-7.
23. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105:983-90.
24. Kirkup B. Perinatal mortality and associated morbidity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991;3:796-801.
25. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261.
26. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63.
27. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increase risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004;8:1514-20.
28. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127:3-25.
29. Olivennes F, Fanchin R, Lédée N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update*. 2002;8:117-28.
30. Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;117:154-60.
31. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1290-7.
32. Resolución del Parlamento Europeo sobre los retos demográficos y la solidaridad entre generaciones. Parlamento Europeo. P6_TA(2006)0115. Resolución del 23-03-2006.

Anexo 2.

Differences in the reproductive pattern and low birthweight by maternal country of origin in Spain, 1996–2006

Miguel Ángel Luque Fernández^{1,2}, Aurora Bueno Cavanillas^{2,3,4},
Salvador de Mateo¹

- 1 Field Epidemiology Training Program (FETP), National Centre for Epidemiology (*Centro Nacional de Epidemiología – CNE*), Carlos III Institute of Health, C/Sinesio Delgado 6, Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain
- 2 Faculty of Medicine, Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Avenida de Madrid, 11. 18012, Granada, Spain
- 3 Department of Preventive Medicine, San Cecilio University Teaching Hospital, Andalusian Health Service
- 4 Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (*CIBER Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP*), Spain

Correspondence: Miguel Ángel Luque Fernández, Avda Monforte de Lemos, 5: Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain, tel: +34 627 968 696, fax: +34 913 877 815, e-mail: fmiguelangel@isciii.es; watzilei@hotmail.com

Received 1 April 2009, accepted 7 December 2009

Background: Numerous studies have highlighted poorer reproductive and perinatal health outcomes among migrant mothers in developed countries. Due to the fact that no conclusive data is currently available at national level in Spain, this study aimed to explore potential differences by comparing the prevalence of low and multiple live births and the proportion of live births by maternal age and country of origin during 1996–2006.

Methods: A cross-sectional study was conducted using data from the National Statistics Institute. Low birthweight (LBW) was compared by mothers' country of origin using a logistic regression model. Odds ratios (ORs) and their respective 95% confidence intervals (CIs) are stratified by multiplicity and maternal age.

Results: LBW was associated with a combination of older maternal age and multiple pregnancies in the case of women who had been born in Europe (EU15). However, this association was not found in women who originated from outside the EU15, mostly from countries who have shown significant emigration to Spain during the last decade. LBW was present among all age groups, in both singleton and multiple births, and in particular Romanian mothers showed the highest OR 2.34 (95% CI 1.20–4.80).

Conclusion: This study confirms differences in the reproductive pattern and LBW depending on maternal country of origin. These results allow a better understanding of the reproductive pattern and the implications of mothers' country of origin in LBW. Thus, helping health decisions makers to plan future health interventions aimed at reducing the LBW prevalence in Spain.

Keywords: maternal age, low birthweight, ethnic groups, reproductive health, epidemiology

Introduction

In less than a decade, population of Spain has grown by 13%, climbing from 40 million inhabitants in 1996 to 46 million in 2007; 86% (5.2 million) of this increase is attributable to migration. In 2007, 24% of the foreign population residing in Spain were women of fertile age.¹ These demographic and social shifts have led to a slight increase in overall fertility associated with increased live births prevalence among foreign mothers.^{2–4} At international level, several studies have highlighted the worse perinatal and reproductive health outcomes observed in migrant women,^{5–8} and specifically the higher prevalence of pregnancies, prematurity and low birthweight (LBW) among adolescent mothers.^{9–13} In Spain, only a few studies have addressed this subject from a comparative approach producing contradictory results and based on regional data.^{14–17} After arrival to the host country, migrant women undergo a process of adaptation and change which can generate stress. In addition, there are numerous difficulties related to the access to health care services.^{9,18,19}

Maternal country of origin, defined as the country of birth of the mother giving birth, is considered by various studies as

an indicator for comparative outcomes analysis of perinatal and reproductive health.^{20,21}

The LBW prevalence in Spain has increased by 31% during the period 1996–2005, with a prevalence of 7.2% in 2005. This increase has been related to the change of reproductive patterns in Spain, characterized by a higher prevalence of live births among older women.²² However, the prevalence of LBW by maternal country of origin remained unknown.

Hence, the objectives of this study were to compare the proportion of live births, the prevalence of LBW and multiple live births depending on maternal country of origin and maternal age, as well as to analyse the differences found in Spain during 1996–2006.

Methods

We performed a cross-sectional study. The population in study represented 98.7% (4 484 414 live births) of the total of live births registered in Spain from 1996 to 2006.

Study data were drawn from the National Register of Live Births, part of the Natural Population Movement Statistics

(Estadísticas del Movimiento Natural de la Población – MNP), that obtains official data from the mandatory birth registration form. Registration form data from all civil registries around the country are centralized, processed and analysed by the National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística – INE).¹

The following variables were selected according to the designated study objectives: maternal age on the date of giving birth, birth multiplicity, birth weight and the mothers' country of origin. The maternal country of origin variable comprised of 21 categories. Twenty of these corresponding to different countries, and one category was made up of 41 Sub-Saharan African countries that shared homogeneous development, socio-economic indicators and Human Development Index²³ ≤ 0.6 . Maternal age was classified into four groups (≤ 19 , 20–29, 30–39 and ≥ 40 years), multiplicity was dichotomized into singleton live birth and multiple live births (two or more), and birth weight was categorized as < 2500 or ≥ 2500 g.²⁴

Initially, a descriptive analysis of data was performed. The total live births, LBW prevalence, mean birthweight, multiplicity and maternal age were examined by maternal country of origin. Odds ratios (ORs) derived from a logistic regression model were considered a good approximation of the prevalence ratios because LBW prevalence for all nationalities was less than 10%.²⁵ Hence, LBW was compared by maternal country of origin using a logistic regression model. Dichotomized LBW was included as the dependent variable and maternal country of origin as the independent one. Spanish mothers were considered the reference group. Maternal age (categorized) and multiplicity (dichotomized)

were introduced as covariables by means of a manual stepwise method. Various multivariate logistic regression models were conducted in order to control for the confounding effect of age and multiplicity. The best model selected (based on the deviance statistic and the goodness-of-fit) showed a significant interaction between maternal age and multiplicity:

$$\text{Log (OR)} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Maternal country of origin} + \beta_2 \times \text{Multiplicity} + \beta_3 \times \text{Maternal Age} + \beta_4 \times \text{Maternal Age} \times \text{Multiplicity}$$

ORs and their respective 95% confidence intervals (CIs) were presented by multiplicity and maternal age, which was recorded as a dichotomic variable with two categories, mothers aged ≤ 35 and > 35 years.

The statistical software programme used was Stata v.10 (StataCorp. College Station, TX, USA).²⁶

Results

Table 1 ranks the absolute number of live births by maternal country of origin. The greatest number of live births during the study period was found among Spanish, Moroccan, Ecuadorian, Colombian, Romanian and the group of African Sub-Saharan women.

Regarding maternal age, mothers who had been born outside from the former European Union comprised by 15 states members—EU15—in countries linked to a migration process to Spain during the last decade, registered higher prevalence of live births among mothers aged ≤ 19 years. Romanian mothers registered the highest prevalence with 11.1% of live births. In contrast, it was mothers from EU15 that registered a

Table 1 Distribution of maternal age, multiple births, mean birthweight and LBW by maternal country of origin: Spain, 1996–2006 ($n = 4\,484\,414$)

Total live births by maternal country of origin	Maternal age (%)					Birthweight in grams ^a			
	≤ 19	20–29	30–39	≥ 40	≥ 35	Multiple births (%)	Mean birthweight	LBW (%) < 2500 g	
Spanish	4 116 797	2.6	36.2	58.3	2.8	15.0	3.3	3210	7.2
Moroccan	93 311	6.3	53.5	35.8	4.4	14.0	2.6	3341	5.4
Ecuadorian	59 075	9.2	60.2	28.4	2.1	8.5	1.5	3281	5.7
Colombian	31 149	6.0	52.1	38.8	3.1	13.0	2.0	3288	5.9
Romanian	28 530	11.1	67.1	21.2	0.6	4.0	1.8	3226	7.9
Sub-Saharan Africa ^b	22 635	5.0	59.9	32.8	2.3	9.0	3.2	3185	8.7
Chinese	15 918	1.7	64.7	32.1	1.5	7.6	1.6	3304	4.5
Argentine	12 449	2.4	47.9	46.8	2.9	13.0	2.5	3273	6.1
English	12 385	2.4	33.1	59.3	5.2	23.0	3.2	3263	7.8
Bolivian	10 867	6.9	65.0	26.5	1.5	6.8	1.6	3408	4.6
Peruvian	10 317	2.4	41.8	51.4	4.4	18.0	2.3	3350	5.3
French	9463	1.4	37.5	58.7	2.4	15.0	3.7	3222	7.2
Brazilian	8660	3.4	57.2	37.0	2.4	10.0	2.3	3261	6.8
Dominican	8644	9.5	52.3	35.7	2.4	10.0	2.5	3228	7.9
Portuguese	8262	7.9	49.8	39.3	2.9	12.0	3.2	3199	8.4
German	7837	1.8	27.1	66.1	5.0	24.0	3.3	3252	7.2
Cuban	6255	3.0	53.9	41.6	1.4	9.3	2.5	3334	5.6
Italian	5738	1.2	34.1	60.2	4.5	20.0	3.1	3261	5.7
Polish	5674	2.5	66.4	30.0	1.1	5.3	1.8	3290	5.7
Algerian	5283	2.1	54.6	40.9	2.4	11.0	2.7	3321	5.5
Bulgarian	5165	7.0	65.4	26.5	1.0	5.2	2.2	3234	6.7
All countries	4 484 414	2.9	37.7	56.5	2.8	15.0	3.2	3216	7.1

^a226 309 (5.0%) missing birthweight values: Spanish (4.7%), Moroccan (12.6%), Ecuadorian (6.4%), Colombian (5.0%), Romanian (7.5%), Saharan Africa (12.0%), Chinese (11.7%), Argentine (4.2%), English (6.7%), Bolivian (6.7%), Peruvian (7.0%), French (5.4%), Portuguese (7.1%), German (6.6%), Cuban (6.0%), Italian (5.9%), Polish (7.1%), Algerian (7.6%) and Bulgarian (6.2%).

^bAngola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cameroon, Cape Verde, Central Africa Republic, Chad, Comoros, Democratic Republic of Congo, Republic of Congo, Djibouti, Equatorial Guinea, Ethiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea Conakry, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritania, Mozambique, Namibia, Niger, Nigeria, Rwanda, Sao Tome and Principe, Sierra Leone, Somalia, South Africa, Sudan, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia and Zimbabwe.

Data source: National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística-INE), In-house.

Table 2 Comparative analysis of risk of LBW according to maternal country of origin, stratified by age and multiplicity in Spain, 1996–2006 (*n* = 4 484 414)

Maternal country of origin	Singleton births		Multiple births	
	Age ≤ 35 years OR (95% CI)	Age > 35 years OR (95% CI)	Age ≤ 35 years OR (95% CI)	Age > 35 years OR (95% CI)
Moroccan	0.78 (0.75–0.81)	0.79 (0.72–0.86)	0.67 (0.61–0.74)	0.65 (0.54–0.79)
Ecuadorian	0.91 (0.87–0.95)	1.06 (0.94–1.19)	0.77 (0.66–0.89)	0.74 (0.50–1.11)
Colombian	0.87 (0.82–0.92)	1.00 (0.87–1.15)	1.14 (0.94–1.37)	1.21 (0.58–1.76)
Romanian	1.34 (1.28–1.40)	1.83 (1.50–2.24)	0.92 (0.76–1.12)	2.34 (1.20–4.80)
Sub-Saharan Africa	1.36 (1.28–1.44)	1.60 (1.34–1.88)	0.81 (0.68–0.96)	1.06 (0.68–1.53)
Chinese	0.68 (0.62–0.75)	0.88 (0.66–1.16)	0.78 (0.59–1.03)	0.66 (0.29–1.47)
Argentine	0.86 (0.78–0.95)	1.06 (0.86–1.32)	1.15 (0.87–1.51)	0.62 (0.37–1.02)
English	1.13 (1.03–1.24)	1.20 (1.02–1.39)	0.98 (0.76–1.26)	1.02 (0.70–1.45)
Bolivian	0.71 (0.64–0.80)	0.78 (0.54–1.20)	0.80 (0.57–1.11)	0.51 (0.19–1.38)
Peruvian	0.76 (0.68–0.86)	0.99 (0.80–1.22)	0.52 (0.38–0.71)	0.94 (0.55–1.61)
French	1.00 (0.90–1.11)	0.89 (0.69–1.14)	0.90 (0.70–1.15)	0.97 (0.60–1.60)
Brazilian	1.00 (0.91–1.12)	1.13 (0.85–1.50)	1.32 (0.92–1.87)	1.51 (0.80–2.83)
Dominican	1.22 (1.11–1.35)	1.65 (1.30–2.11)	0.83 (0.61–1.12)	0.75 (0.37–1.50)
Portuguese	1.24 (1.12–1.34)	1.34 (1.04–1.71)	1.27 (0.95–1.71)	0.58 (0.32–1.03)
German	1.06 (0.95–1.20)	1.05 (0.86–1.23)	0.72 (0.53–0.98)	0.87 (0.53–1.43)
Cuban	0.74 (0.65–0.86)	0.90 (0.61–1.32)	1.02 (0.71–1.45)	1.54 (0.60–4.01)
Italian	0.73 (0.62–0.85)	0.80 (0.60–1.07)	1.09 (0.75–1.60)	1.13 (0.58–1.59)
Polish	0.89 (0.78–1.01)	1.05 (0.63–1.74)	0.95 (0.62–1.48)	0.66 (0.21–2.05)
Algerian	0.77 (0.66–0.90)	1.01 (0.70–1.46)	0.68 (0.47–0.99)	0.33 (0.12–0.88)
Bulgarian	1.02 (0.90–1.17)	0.83 (0.46–1.48)	1.33 (0.87–2.04)	1.54 (0.40–6.00)
Spanish	1	1	1	1

Data source: National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística-INE), In-house.

higher prevalence of live births among mothers aged ≥ 35 years, with the highest prevalence in older live births in German mothers, followed by English and Italian mothers.

Overall, the distribution of live births by maternal age showed a clear pattern. This was characterized by a prevalence of $>50\%$ in the 20–29-year age group in mothers born outside EU15 and a prevalence of $>50\%$ in the 30–39-year age group among mothers from EU15. Similarly, with the exception of African Sub-Saharan mothers (with prevalence exceeding 3%), it was EU15 mothers that registered a higher absolute number of multiple births (table 1).

When mean birthweight in grams was analysed, the live births of Bolivian mothers had the highest mean while mothers in the African Sub-Saharan group, presented the lowest figures. The absolute difference between these two extreme groups was 223 g. Among the remaining maternal countries of origin, no major absolute differences were found, with mean weights ranging from 3200 to 3300 g. The mean weight across all groups was 3216 g. The highest prevalence of LBW (<2500 g), live births was seen in African Sub-Saharan mothers with a prevalence of 8.7% (table 1).

Analysis of the association of LBW by maternal country of origin highlighted higher odds of LBW from mothers born outside EU15 compared with Spanish mothers. Romanian mothers, registered the highest ORs (>2) in both maternal age groups for singleton births and in the group of mothers aged >35 years for multiple births. Among the European mothers, weaker measures of association (<1.5) were found with live births of English and German mothers registering higher odds of LBW if compared with live births of Spanish mothers (table 2).

Discussion

Our study confirms differences in the reproductive pattern and LBW depending on maternal country of origin in Spain during 1996–2006. Different authors have highlighted the suitability and importance of comparative analyses

of perinatal and reproductive health indicators by maternal country of origin.^{20,21} Research has shown that looking at outcome by ‘migrant’ versus ‘non-migrants’ is not informative because ‘migrants’ are an extremely heterogeneous group. It is thus difficult to interpret the results obtained from conducting such comparisons, in order to determine their relevance for policy and practice. Our study has attempted to compare homogeneous groups by using an internationally known ‘label’, proposed by EUROPERISTAT report such as maternal country of origin,²⁰ and has avoided using ambiguous and heterogeneous concepts such as ‘migrant’.

The associations observed by our study highlight two differentiated patterns of LBW, namely: one linked to a higher prevalence of newborns among adolescent mothers born outside EU15; and the other linked to higher prevalence, both of live births among mothers of advanced age and of multiplicity, in the case of EU15 mothers.

Our results do not differ from those of other studies which also report a higher prevalence of pregnancies among adolescent immigrant mothers.^{9,10} In addition, this higher prevalence is related to social inequalities in health.²⁷

As far as the interpretation of risk of LBW is concerned, a number of studies estimate that $\sim 5\%$ of all live births in Europe are attributable to assisted reproductive therapies (generally among mothers of advanced age), which entail a higher likelihood of LBW.^{20,28} Looking at live births of EU15 mothers, they registered the highest prevalence of multiplicity and of pregnancies in mothers of advanced age (≥ 40 years). This finding is best exemplified by live births of English mothers, who, moreover, have the highest risk of LBW of the various EU15 mothers that were studied. Accordingly, among EU15 mothers, the odds of LBW could well be associated with the combination of higher maternal age and multiplicity (with the latter being possibly favoured by assisted reproduction techniques). Among the mothers born outside EU15, however, LBW is distributed across all age groups and applies to both single and multiple births, with Romanian mothers best representing this risk pattern. It can therefore

be presumed that in the pattern shown by mothers born outside EU15, there may be other factors of a social nature, not controlled for by this study. In this connection, many authors have reported migrant mothers as having worse perinatal and reproductive health outcomes, associated with social inequalities.^{9–14}

One limitation of our study is the lack of data on the biological, behavioural, socio-economic and environmental determinants of LBW.²⁹ This information could not be used, either because it was not given on the birth registration form, or because screening and analysis of the database showed it as not being biologically plausible (by comparing the percentage of incongruencies from a biological stance on cross-tabulation of variables categorized by contingency tables, e.g. weeks of gestation and birthweight). However, we were able to describe what occurred in terms of reproductive health patterns and LBW depending on maternal country of origin during 1996–2006. The magnitude of data managed (all live births during a 10-year period) gives an added value to this study. As has previously been recognized, monitoring trends and identify patterns with information on the demographic characteristics of individuals is the most important objective of public health surveillance systems.³⁰ In line with this, this study has demonstrated a differentiated pattern in the prevalence of LBW in Spain by maternal country of origin, contributing to a better knowledge of the birth pattern and serving as a tool for decision makers and other stakeholders to better plan and implement future health interventions.

Another limitation of the study has been the possible presence of selection bias due to the percentage of missing weight values, i.e. 5%, the highest proportion of which was, in general, accounted for live births from mothers born outside EU15. Despite this, the large size of our sample endows our associations in our results with a high power. Even if the missing values pertained to normal-weight live births, the probability of committing type II error would still be low, and if, in contrast, such values pertained to low-weight live births, the strength of the associations might possibly be even more evident for certain groups of nationalities.

The results of this study could serve as an important decision-making tool for managers and policy-makers in the field of public health. We identified that mothers born outside EU15 had higher odds of having LBW infants and a higher prevalence of pregnancies in adolescent, as well as certain EU15 mothers, including Spanish, having a higher prevalence of multiplicity and pregnancy at advanced ages.

Accordingly, with the different patterns identified, it would be appropriate for the health authorities to become actively involved in promoting a wide spectrum of measures targeted at reducing the higher prevalence of pregnancies among adolescent mothers born outside EU15, and in fostering compatibility between professional and family life in an effort to ensure that pregnancies occur at earlier ages among Spanish and other European mothers in order to reduce the impact of high prevalence of LBW in Spain.

Acknowledgements

We appreciate the support provided during the investigation at the members of the Field Epidemiology Training Program (FETP) at the National Centre for Epidemiology in Spain, Madrid.

Conflicts of interest: None declared.

Key points

- We observed differences in the prevalence of live births among adolescent and older women as well as in the prevalence of LBW and multiple births by maternal country of origin, in Spain during 1996–2006.
- We observed two differentiated patterns of LBW, namely: one linked to a higher prevalence of newborns among adolescent mothers born outside EU15; and the other linked to higher prevalence, both of live births among mothers of advanced age and of multiplicity, in the case of mothers from the former European Union comprised by 15 states members.
- These results allow a better understanding of this pattern and the implications of maternal country of origin in LBW and could help decision makers in reproductive health to better plan future interventions aimed to reduce the prevalence of LBW in Spain.

References

- 1 INE [Database]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975–. <http://www.ine.es/inebase/> (accessed 8 July 2008).
- 2 Gispert Magarolas R, Clot-Razquin G, Torne MM, et al. Diferencias en el perfil reproductivo de mujeres autóctonas e inmigrantes residentes en Cataluña. [Differences in reproductive patterns between autochthonous and immigrant women living in Catalonia, Spain]. *Gac Sanit* 2008;22:574–7.
- 3 Alonso V, Luna F. Reproductive pattern in agrarian and immigrant receptor populations: a survey of El Ejido (SE Spain). *Anthropol Anz* 2005;63:153–63.
- 4 Jansa JM, Garcia de Olalla P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. [Health and immigration: new situations and challenges]. *Gac Sanit* 2004;18(Suppl 1): 207–13.
- 5 Gissler M, Pakkanen M, Olausson PO. Fertility and perinatal health among Finnish immigrants in Sweden. *Soc Sci Med* 2003;57:1443–54.
- 6 Yoong W, Wagley A, Fong C, et al. Obstetric performance of ethnic Kosovo Albanian asylum seekers in London: a case-control study. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:510–12.
- 7 Vangen S, Stoltenberg C, Stray-Pedersen B. Complaints and complications in pregnancy: a study of ethnic Norwegian and ethnic Pakistani women in Oslo. *Ethnicity Health* 1999;4:19–28.
- 8 Small R, Gagnon AJ, Gissler M, et al. Somali women and their pregnancy outcomes post-migration: data from six receiving countries. *BJOG* 2008;115:1630–40.
- 9 Bollini P, Pampallona S, Wanner P, et al. Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: A systematic review of the international literature. *Soc Sci Med* 2009;68:452–61.
- 10 van Enk WJ, Gorissen WH, van Enk A. Teenage pregnancy and ethnicity in The Netherlands: frequency and obstetric outcome. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:77–84.
- 11 Essén B, Hansson SB, Östergren PO, et al. Increased perinatal mortality among sub-Saharan immigrants in a city population in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:737–43.
- 12 Essén B, Bodker B, Sjöberg NO, et al. Are some perinatal deaths in immigrant groups linked to suboptimal perinatal care services? *BJOG* 2002;109:677–82.
- 13 Zeitlin J, Combier E, De Caunes F, et al. Socio-demographic risk factors for perinatal mortality. A study of perinatal mortality in the French district of Seine-Saint-Denis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:826–35.

- 14 Domingo Puiggros M, Figaro Volta C, Loverdos Eserverri I, et al. Gestante inmigrante y morbilidad neonatal. [Immigrant pregnancy and neonatal morbidity]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:596–601.
- 15 Martín Ibañez I, López Vilchez MA, Lozano Blasco J, et al. Resultados perinatales de las gestantes inmigrantes. [Perinatal outcomes in immigrant women]. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:550–6.
- 16 de la Torre J, Coll C, Coloma M, et al. Control de gestación en inmigrantes. [Antenatal care in immigrants]. *An Sist Sanit Navar* 2006;29(Suppl 1):49–61.
- 17 Pérez Cuadrado S, Muñoz Avalos N, Robledo Sánchez A, et al. Características de las mujeres inmigrantes y de sus hijos recién nacidos. [Characteristics of immigrant women and their neonates]. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:3–8.
- 18 Bender DE, Rivera T, Madonna D. Rural origin as a risk factor for maternal and child health in periurban Bolivia. *Soc Sci Med* 1993;37:1345–9.
- 19 Wilkinson R, Marmot M. *Social determinants of health. The solid facts (2nd edn)*. Copenhagen: World Health Organization, 2003.
- 20 Euro-Peristat. European Perinatal Health Report. 2008. <http://www.europeristat.com> (accessed 6 February 2009).
- 21 Malmusi D, Jansa JM, del Vallado L. Recomendaciones para la investigación e información en salud sobre definiciones de variables para el estudio de la población inmigrante de origen extranjero [Recommendations for health research and information on definitions and variables for the study of the foreign-born immigrant population]. *Rev Esp de Salud Pública* 2007;81:399–409.
- 22 Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996–2005). [Trends in the risk of late foetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain (1996–2005)]. *Gac Sanit* 2008;22:396–403.
- 23 UNDP [Database]. New York: United Nations Development Program. Statistics; 1975–. <http://hdr.undp.org/en/statistics/> (accessed 06 February 2009).
- 24 World Health Organization. *Low birth weight. A tabulation of available information*. Geneva: World Health Organization, 1992.
- 25 Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarin MI, et al. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales [Odds ratio or prevalence ratio? Their use in cross-sectional studies]. *Gac Sanit* 2003;17:70–4.
- 26 StataCorp. Stata Statistical Software, Release 10.0. College Station, TX: Stata Corporation, 2007.
- 27 Olausson PO, Haglund B, Weitoft GR, et al. Teenage childbearing and long-term socioeconomic consequences: a case study in Sweden. *Fam Plann Perspect* 2001;33:70–4.
- 28 Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370:351–9.
- 29 Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:3–15.
- 30 Buehler JW. Surveillance. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern epidemiology*, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998.

Anexo 3.

Original

La fecundidad en España, 1996–2006: mujeres de nacionalidad extranjera frente a españolas

Miguel Ángel Luque Fernández^{a,*} y Aurora Bueno-Cavanillas^{b,c,d}^a Centro Nacional de Epidemiología, Programa de Epidemiología Aplicada de Campo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, España^c Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio Andaluz de Salud, Granada, España^d CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2009

Aceptado el 24 de marzo de 2009

Palabras clave:

Dinámica de población

Tendencias

Epidemiología

Embarazo en adolescencia

RESUMEN

Objetivos: Conocer la evolución y la tendencia de la fecundidad en España, así como averiguar si las tasas específicas de fecundidad durante 1996–2006 difieren en función de la edad y la nacionalidad de las mujeres.

Métodos: Estudio transversal de base poblacional. Las tasas de fecundidad se han comparado mediante una estandarización directa; la fecundidad de las mujeres extranjeras frente a la de las españolas, en función de la edad; y el periodo en estudio se ha comparado mediante un modelo lineal generalizado. La tendencia de la serie en función de la nacionalidad se ha descrito mediante gráficos temporales a los cuales se han ajustado modelos de regresión lineal simple.

Resultados: Las mujeres extranjeras han tenido más hijos y a edades más tempranas (índice sintético de fecundidad: 2 frente a 1,2). La creciente tendencia observada en la fecundidad de las mujeres españolas ($p < 0,001$) se debe sobre todo al aumento de la fecundidad en edades avanzadas (≥ 35 años). La fecundidad de las mujeres extranjeras frente a las españolas de ≤ 19 años es seis veces superior (razón de tasas: 6,00; intervalo de confianza del 95%: 2,60–13,86).

Conclusiones: El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras es diferente al de las españolas, caracterizado fundamentalmente por una mayor fecundidad, muy acentuada para el grupo de mujeres de ≤ 19 años. Este patrón puede estar asociado a diferencias sociales y culturales. Sería deseable reorientar las políticas de prevención y educación sexual para tener en cuenta las especificidades socioculturales de este grupo de mujeres, y adecuar culturalmente los mensajes de prevención.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fertility in Spain, 1996–2006: foreign versus spanish women

ABSTRACT

Objectives: To determine fertility trends in Spain and whether women's specific fertility rates differ by age and nationality during the period 1996–2006.

Methods: We performed a population-based, cross-sectional study. Direct standardization was used to compare fertility rates by nationality. Foreign versus Spanish women's fertility rates by age and the period under review were compared by a generalized linear model. The trend by nationality was described by time plots and was analyzed by simple linear regression models.

Results: Foreign women had more children (total fertility rate: 2 versus 1.2) and at younger age. The upward trend observed in the fertility of Spanish women ($p < 0.001$) was primarily due to increased fertility in older mothers (35 years and older). The fertility of foreign women aged ≤ 19 was six times higher than that of Spanish women (rate ratio: 6.00, 95% CI: 2.60–13.86).

Conclusions: The fertility pattern of foreign women differs from that of Spanish women and is mainly characterized by higher fertility, especially in younger women (≤ 19 years). This pattern may be associated with social and cultural differences. Prevention and sexual educational policies should be reformulated to take into account the specific sociocultural characteristics of this group and to adapt prevention messages to their cultural context.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Population dynamics

Trends

Epidemiology

Pregnancy in adolescence

Introducción

En los últimos diez años, España ha experimentado un importante cambio demográfico como consecuencia de la incorporación de importantes efectivos de población extranjera. En poco más de una década la población ha crecido un 13%, pasando

de 40 millones de habitantes en 1996 a 46 millones en 2007¹. De estos 6 millones de habitantes, el 86% (5,2 millones) han sido ciudadanos de nacionalidad extranjera (2,1 millones originarios de países de la Unión Europea). En 2007, el 24% de la población extranjera residente en España eran mujeres en edad fértil (15 a 49 años)¹. Otro importante aspecto relacionado con este proceso de cambio demográfico y social es el ligero aumento de la fecundidad experimentado en España. En 2006 se alcanzó la cifra de 1,4 hijos de media por mujer en edad reproductiva¹. A pesar de este aumento, todavía seguimos manteniendo un nivel por debajo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmiguelangel@isciii.es (M.A. Luque Fernández).

del reemplazo poblacional (2,1 hijos de media por mujer)². Si bien es cierto que en el ámbito de la salud pública existen diferentes publicaciones que asocian el incremento de la fecundidad a la incorporación de los hijos nacidos en España de madre extranjera, éstos utilizan datos referidos a comunidades autónomas en particular y no realizan un análisis comparado de la fecundidad de las mujeres extranjeras frente a la de las españolas³⁻¹². Sí existen análisis comparados puramente demográficos, sin vínculos a las ciencias de la salud en general ni a la salud pública en particular¹³. Por lo tanto, no disponemos de datos comparativos entre la fecundidad de las mujeres extranjeras frente a las españolas desde una perspectiva epidemiológica nacional. Es por esto que el presente estudio pretende conocer la evolución y la tendencia de la fecundidad en España, así como averiguar si las tasas específicas de fecundidad durante 1996-2006 difieren en función de la edad y la nacionalidad de las mujeres.

Métodos

Diseño, población de estudio y fuentes

Se realizó un estudio transversal de base poblacional. La población de estudio fue el total de los recién nacidos vivos y de las mujeres de 15 a 49 años residentes en España durante 1996-2006. La información se obtuvo de las estadísticas de nacimientos del Movimiento Natural de la Población (recogidas mediante el boletín estadístico del parto) para los datos referidos a todos los recién nacidos vivos, y del Padrón Municipal de Habitantes para las mujeres en edad reproductiva (15-49 años de edad). Ambas fuentes han sido explotadas a través de la página web del Instituto Nacional de Estadística¹. En el padrón se recoge la información, actualizada anualmente desde 1996, de los habitantes empadronados en cada municipio; entre otros datos, constan la nacionalidad y la edad de las personas inscritas¹⁴.

Variables e indicadores

Las variables en estudio son la edad y la nacionalidad. Para el cálculo de las tasas de fecundidad se utilizaron el total de recién nacidos vivos en función de la edad y la nacionalidad de las madres, y el total de mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años) en función de la nacionalidad y de diferentes grupos de edad. La nacionalidad se dicotomizó en mujeres extranjeras y españolas, y la edad se categorizó en seis grupos: ≤ 19 , 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 y ≥ 40 años.

Análisis estadístico

Para la descripción de la fecundidad en España durante el periodo 1996-2006 se calcularon las tasas de fecundidad general y las específicas por edad y nacionalidad. Las tasas se calcularon para cada año y para la totalidad del periodo en estudio. Para el cálculo de las tasas de fecundidad general para los años estudiados se tomó como denominador la suma del total de mujeres en edad reproductiva de cada año. A continuación se calculó el índice sintético de fecundidad a partir de las tasas específicas por edad y grupo de nacionalidad de la totalidad del periodo en estudio². Dada la ausencia de datos para el año 1997 referidos al total de madres en edad reproductiva, se utilizó una imputación mediante el método de la media de orden 1 de los puntos adyacentes (la media de la suma de los años 1996 y 1998)¹⁵. Posteriormente se calcularon las razones de tasas de fecundidad para la totalidad del periodo en función de la edad de la madre, tomando como grupo de referencia a las madres de

nacionalidad española. Para la comparación de la tasa de fecundidad general de las mujeres extranjeras frente a la de las españolas se utilizó una estandarización directa tomando como población de referencia la suma de ambos grupos de nacionalidad. Seguidamente se calculó la razón de tasas ajustada por la edad tomando como referencia a las mujeres de nacionalidad española¹⁶.

Para el análisis comparado de la fecundidad ajustada por la edad, la nacionalidad y el periodo en estudio, se utilizó un modelo lineal generalizado con *link log* y familia binomial negativa, y la sobredispersión fue verificada mediante un test basado en la regresión¹⁷. La capacidad de ajuste de los diferentes modelos utilizados se comparó mediante el valor del estadístico de *deviance* y el test de máxima verosimilitud. El modelo con la *deviance* más pequeña fue el que presentó los efectos del periodo, la edad, la nacionalidad de la madre y la interacción significativa entre la edad y la nacionalidad. Las razones de tasas de fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera frente a las españolas se derivaron de este modelo. La adecuación final del modelo se comprobó mediante el análisis gráfico de los residuos de Anscombe en función de los valores pronosticados y un *QQ plot* de los residuos^{17,18}. Finalmente se representó un gráfico de las tasas de fecundidad estimadas por el modelo por grupos de edad y nacionalidad.

Confirmada la interacción de edad y nacionalidad, el análisis de la evolución y la tendencia de la fecundidad se estratificaron en función de la nacionalidad utilizando dos gráficos de tiempo para representar las tasas de fecundidad general para cada año en estudio y cada grupo de edad. La tendencia se analizó utilizando ajustes lineales calculando la pendiente, el intercepto, el coeficiente de determinación y la significación del ajuste. Para el grupo de mujeres españolas se utilizó una escala logarítmica de base 10 para apreciar con mayor facilidad la diferencia entre las tasas de los diferentes grupos de edad. Para el grupo de mujeres de nacionalidad extranjera, la tendencia de la fecundidad general se calculó a partir del año 2000. El programa utilizado en los análisis fue el Stata v.10.

Resultados

Descripción de la fecundidad (tabla 1)

El 9,4% (428.845) de los recién nacidos en España durante el periodo en estudio eran de madres extranjeras. Este porcentaje no ha dejado de aumentar desde 1996, con un crecimiento ajustado a un modelo exponencial ($Y = 2,71e^{0,19x}$; $R^2 = 0,96$). De un 3,4% de recién nacidos vivos de madre extranjera en 1996 se pasó a un 16,6% en 2006. La fecundidad general de las mujeres de nacionalidad extranjera frente a las españolas es un 80% superior para la totalidad del periodo. Las tasas específicas de fecundidad de las madres extranjeras son también superiores para cada categoría de edad, excepto para el grupo de madres de 30 a 34 años, donde la relación se invierte. Globalmente, las extranjeras en edad reproductiva tienen dos hijos de media por mujer, mientras que las españolas tienen uno. La media de hijos por mujer en edad reproductiva en España durante el periodo en estudio era de 1,2.

La fecundidad de las madres extranjeras, ajustada por el efecto de la edad mediante una estandarización directa, sigue siendo superior, pero pasa de ser un 80% superior a un 62% (razón de tasas estandarizada en función de la edad = 1,62; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,61-1,63).

Las razones de tasas de fecundidad para cada grupo de edad de las madres de nacionalidad extranjera frente a la de las madres españolas ajustadas por el periodo en estudio, la edad, la nacionalidad y la interacción cualitativa de edad y nacionalidad,

Tabla 1

Tasas de fecundidad general, razón de tasas brutas y ajustadas de las mujeres de nacionalidad extranjera frente a las españolas e índice sintético de fecundidad en 1996–2006 en España

Grupo de edad, años	Nacidos vivos de madre extranjera, n (%)	Extranjeras de 15 a 49 años, n	Tasa de fecundidad general en extranjeras %	Nacidos vivos de madre española, n	Españolas de 15 a 49 años, n	Tasa de fecundidad general en españolas, %	Razón bruta de tasas de fecundidad: extranjeras frente a españolas (IC95%)	Razón ajustada de tasas: extranjeras frente a españolas ^a (IC95%)
≤ 19	24.065 (18,3)	503.293	47,8	107.556	13.734.787	7,8	5,87 (5,79–5,95)	6,00 (2,60–13,86)
20–24	99.271 (21,4)	948.502	104,6	365.452	16.408.053	22,3	4,35 (4,32–4,38)	5,53 (2,40–12,80)
25–29	131.666 (10,5)	1.339.555	98,3	1.126.139	17.551.527	64,2	1,53 (1,52–1,54)	1,82 (0,87–4,21)
30–34	107.639 (6,1)	1.277.110	84,3	1.651.943	17.472.026	94,5	0,90 (0,89–0,91)	1,00 (0,43–2,32)
35–39	53.403 (6,7)	1.056.925	51,5	749.39	16.988.252	44,1	1,14 (1,13–1,15)	1,24 (0,54–2,86)
≥ 40	12.801 (9,9)	1.382.701	9,3	116.317	29.913.775	3,9	2,37 (2,33–2,41)	2,45 (1,6–5,67)
Total	428.845 (9,4)	6.508.086	65,9	4.116.797	112.068.419	36,7	1,79 (1,78–1,80)	–
	Índice sintético de fecundidad		2,0	Índice sintético de fecundidad		1,2		

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: INE. Elaboración propia.

^a Ajustadas por el periodo en estudio, la nacionalidad, la edad y la interacción de edad y nacionalidad.

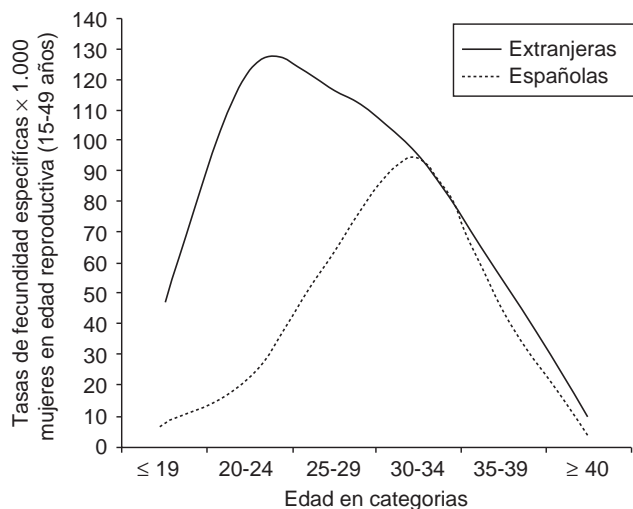


Figura 1. Tasas de fecundidad pronosticadas por el modelo lineal generalizado en función de la edad y la nacionalidad durante 1996–2006. Fuente: INE. Elaboración propia.

muestran una fecundidad notablemente mayor para las mujeres extranjeras. Las diferencias son marcadamente superiores y significativas para los grupos de edad de 19 y menos años y de 20 a 24 años, y la diferencia también es significativa, pero no tan acentuada, para el grupo de ≥40 años. La fecundidad del grupo de ≤19 años de edad es seis veces mayor en las mujeres de nacionalidad extranjera en comparación con la de las españolas del mismo grupo de edad.

Las tasas de fecundidad general estimadas por el modelo lineal generalizado representadas en la figura 1 nos muestran cómo la fecundidad se comporta de manera diferente en función de la edad y la nacionalidad para el periodo en estudio. El patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras es mayor que el de las españolas para todo el periodo, y la diferencia es notablemente superior para las mujeres <30 años de edad. La fecundidad más alta para las mujeres españolas se debe a las mujeres del grupo de edad de 30 a 34 años, mientras que la fecundidad más alta para las extranjeras en comparación con las españolas se produce en las madres 10 años menores (20 a 24 años).

Análisis de la evolución y tendencia

En la figura 2 puede apreciarse cómo en el grupo de mujeres extranjeras la tasa de fecundidad general, desde 2000 a 2006,

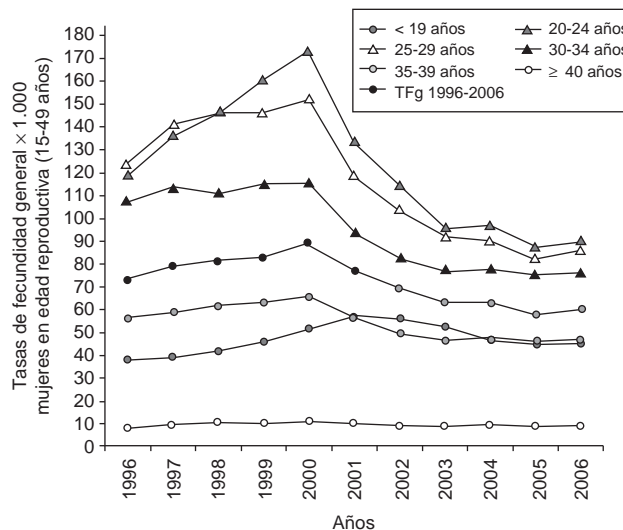


Figura 2. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad de las mujeres extranjeras durante el periodo 1996–2006. Fuente: INE. Elaboración propia.

presenta una tendencia negativa significativa (χ^2 de tendencia: 4046,4; 1 g.l, $p < 0,001$). La evolución de la fecundidad por grupos de edad se caracteriza por una fecundidad notablemente superior a la tasa de fecundidad general para los grupos de edad de 20 a 24, 25 a 29 y 30 a 34 años, mientras que están por debajo de la media de la fecundidad general los grupos de ≤19 años, 35 a 39 y ≥40 años. Todas las tasas específicas de fecundidad presentan una tendencia decreciente a partir del año 2000, excepto las de las mujeres de ≥40 años, que permanece estable a lo largo del tiempo.

En la figura 3 puede apreciarse que la fecundidad de las mujeres españolas, al contrario que la de las extranjeras, presenta una ligera tendencia de crecimiento lineal positivo para la totalidad del periodo en estudio (tasa de fecundidad general = $0,6x+33,3$; $R^2 = 0,9$; χ^2 de tendencia: 8419,8; 1 g.l, $p < 0,001$). Este patrón de crecimiento se encuentra en todas las categorías de edad y para todo el periodo, excepto para los grupos de edad de 20 a 24 años (tasa de fecundidad general = $-0,13x+23$; $R^2 = 0,2$) y de 25 a 29 años (tasa de fecundidad general = $-1,62x+74$; $R^2 = 0,9$), que presentan una tendencia decreciente. A diferencia del grupo de mujeres extranjeras, el grupo de edad de

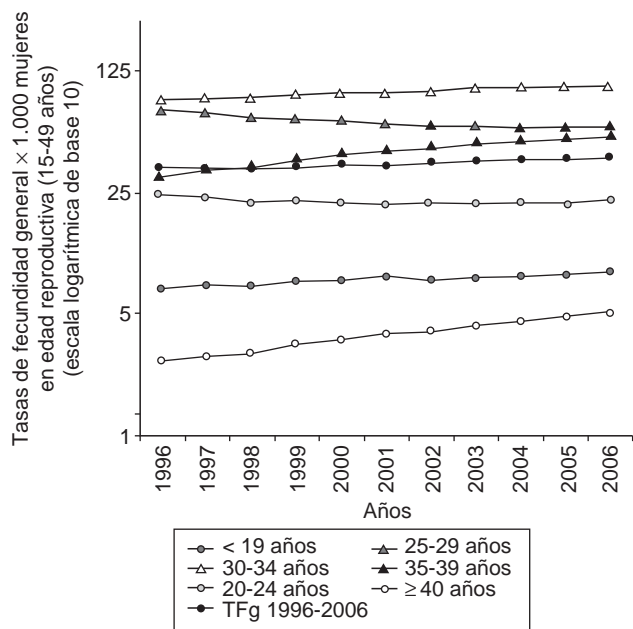


Figura 3. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por grupos de edad para las mujeres de nacionalidad española durante el periodo 1996-2006. Fuente: INE. Elaboración propia.

35 a 39 años presenta unas tasas de fecundidad superiores a la tasa de fecundidad general para todo el periodo en estudio, y la tasa de fecundidad de las mujeres ≥ 40 años presenta un crecimiento lineal positivo (tasas de fecundidad general = $0,2x + 2,3$; $R^2 = 0,9$), mientras que el grupo de mujeres extranjeras se mantenía estable.

Discusión

Entre los resultados de nuestro estudio cabe destacar la fecundidad observada en los grupos de edad extremos. En concreto, se ha puesto de manifiesto la elevada fecundidad de las mujeres extranjeras ≤ 19 años en España. Dado que el embarazo de las adolescentes es un importante problema de salud pública, este resultado puede ser de gran valor de cara a la planificación de políticas de salud pública nacionales. Diversos estudios internacionales han puesto de manifiesto este hecho^{19,20}. En general, la elevada tasa de fecundidad en las adolescentes se ha asociado a diferencias socioeconómicas de los grupos implicados^{21,22}. La prevención requiere información adecuada y adaptada a la edad, el sexo, la cultura y las experiencias sexuales del grupo implicado. Resolver el problema de los embarazos en las adolescentes precisa un gran esfuerzo coordinado y dirigido no sólo a los adolescentes, sino también a las esferas política, económica, médica y educativa²³. En este sentido, llamamos la atención sobre las campañas de salud pública encaminadas a la prevención de los embarazos en adolescentes, puesto que deberían de ser compatibles con el origen cultural y social de las mujeres.

El segundo importante resultado a comentar está relacionado con la fecundidad de las mujeres en edades avanzadas. Nuestro estudio confirma una tendencia creciente de la fecundidad de las mujeres españolas en este grupo de edad. La edad materna avanzada en España se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer²⁴. En los últimos años se ha puesto de manifiesto un problema de

infertilidad en la población española²⁵, y son muchas las explicaciones propuestas. Sin embargo, cabe destacar el retraso de la maternidad y la edad materna avanzada como una de las principales causas²⁶⁻²⁸. El hecho de que la fecundidad de las mujeres extranjeras ≥ 40 años de edad sea dos veces superior a la de las mujeres españolas nos lleva a preguntarnos cuáles son los factores que se asocian a ello. Las hipótesis que surgen de la interpretación de los resultados de este estudio nos plantean la necesidad de nuevos estudios observacionales que nos permitan identificar qué grupos de nacionalidades (mujeres europeas o de países relacionados con la inmigración económica) explican esta diferencia, así como de estudios cualitativos que nos permitirían profundizar en el conocimiento de los factores asociados a las diferencias de fecundidad por nacionalidades.

A pesar de la baja fecundidad observada en España durante el periodo en estudio, con un índice sintético de fecundidad de 1,2, en 2006 se apreció un ligero aumento (hasta 1,4)¹ motivado por el continuado incremento, durante los 11 años anteriores, de la fecundidad de las mujeres españolas de 35 y más años, y por la incorporación de los recién nacidos de las mujeres de nacionalidad extranjera.

Varios estudios han puesto de manifiesto una mayor fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera en determinadas comunidades autónomas³⁻¹². Sin embargo, éste es el primer estudio que analiza el impacto de la fecundidad de las mujeres extranjeras en toda España. Además de analizar el efecto de la edad y el periodo para las tasas de fecundidad de las mujeres en función de la nacionalidad, se ha descrito un patrón de fecundidad manifiestamente diferente, caracterizado por una fecundidad en las extranjeras notablemente superior comparada con la de las mujeres españolas, y por estar fuertemente influenciado por los grupos de edad de menos de 30 años, mientras que en el grupo de mujeres españolas el patrón de fecundidad está fuertemente influenciado por las de más de 30 años. La fecundidad de las mujeres españolas presenta una tendencia creciente, fundamentalmente por el aumento continuado en el tiempo de las tasas de fecundidad de las mujeres de 35 y más años, mientras que la fecundidad de las extranjeras a lo largo del periodo en estudio tiende a disminuir y estabilizarse. Este fenómeno de adaptación de los patrones reproductivos a los patrones de la población de acogida ya se ha puesto de manifiesto en Cataluña²⁹.

Entre las limitaciones del estudio hay que tener en cuenta que el proceso masivo de regularización de inmigrantes acontecido en el año 2000 puede estar sesgando la interpretación del descenso de la fecundidad de las mujeres de nacionalidad extranjera. La regularización supuso la inscripción en los registros municipales del padrón municipal de habitantes de cientos de miles de inmigrantes irregulares, con lo cual aumentó el denominador en el cálculo de las tasas. Por lo tanto, el descenso brusco de la fecundidad de las mujeres extranjeras observado en el año 2000 puede estar relacionado con este fenómeno^{30,31}. Puesto que todos los nacimientos acontecidos en territorio español, ya sean de madre extranjera en situación legal o irregular, tienen la obligación legal de ser inscritos en el registro civil para que el recién nacido adquiera sus derechos civiles y de filiación, el numerador de las tasas de fecundidad no ha resultado afectado por este proceso, con lo cual las tasas anteriores al año 2000 podrían estar sobrestimadas. Teniendo en cuenta esta limitación, la tendencia de la serie de las tasas anuales de fecundidad general para el grupo de mujeres de nacionalidad extranjera se ha calculado a partir del año 2000, considerando que a partir de ese año las tasas son más fiables. Otra limitación es la falta de información para el año 1997 referida al total de mujeres en edad reproductiva, como consecuencia de la entrada en vigor de la Ley 4/1996. De cualquier modo, consideramos que la imputación para el año 1997 del total de mujeres de 15 a 49 años obtenida con la

información del año 1996 y 1998, es una buena aproximación a los datos reales.

En definitiva, podemos concluir que durante 1996–2006 el patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras es marcadamente diferente al de las españolas. Las mujeres extranjeras han tenido más hijos (una media de dos hijos por mujer en edad reproductiva frente a uno para las españolas) y a edades más tempranas. La tendencia creciente observada en la fecundidad de las mujeres españolas se debe sobre todo al aumento de la fecundidad de las mujeres de edad avanzada (35 y más años). Este patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras, caracterizado fundamentalmente por una mayor tasa, muy acentuada para el grupo de mujeres ≤ 19 años, puede estar asociado a diferencias sociales y culturales. Sería deseable reorientar las políticas de prevención y educación sexual para considerar las especificidades socioculturales de las mujeres adolescentes extranjeras y adecuar culturalmente los mensajes de prevención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Contribuciones de autoría

M.A. Luque y A. Bueno concibieron el estudio. M.A. Luque obtuvo y analizó los datos. M.A. Luque y A. Bueno interpretaron los resultados. M.A. Luque redactó el texto. Ambos autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos, revisaron los borradores y aprobaron la versión final.

Bibliografía

- Movimiento Natural de la Población 1996–2006. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [Citado el 1 de enero de 2009.] Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_mnp.htm
- Blanes A, Gil F, Pérez J. Población y actividad en España: evolución y perspectivas. Centre d'Estudis Demogràfics. Barcelona: Caja de Ahorros y Pensiones de Barcelona; 1996 [Citado el 8 de marzo de 2009.] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/5581>.
- Gispert Magarolas R, Clot-Razquin G, Torne MM, et al. Diferencias en el perfil reproductivo de mujeres autóctonas e inmigrantes residentes en Cataluña. *Gac Sanit.* 2008;22:574–7.
- Domingo Puigròs M, Figaró Voltà C, Loverdos Eserverri I, et al. Gestante inmigrante y morbilidad neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:596–601.
- Martín Ibáñez I, López Vilchez MA, Lozano Blasco J, et al. Resultados perinatales de las gestantes inmigrantes. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:550–6.
- De la Torre J, Coll C, Coloma M, et al. Control de gestación en inmigrantes. *An Sist Sanit Navar.* 2006;29(Suppl 1):49–61.
- Alonso V, Luna F. Reproductive pattern in agrarian and immigrant receptor populations: a survey of El Ejido (SE Spain). *Anthropol Anz.* 2005;63:153–63.
- Solsona M, Viciana F. Claves de la evolución demográfica en el cambio de milenio. *Gac Sanit.* 2004;18(Suppl 1):8–15.
- Pérez Cuadrado S, Muñoz Ávalos N, Robledo Sánchez A, et al. Características de las mujeres inmigrantes y de sus hijos recién nacidos. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:3–8.
- Jansa JM, García de Olalla P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. *Gac Sanit.* 2004;18(Suppl 1):207–13.
- Salazar A, Navarro-Calderón E, Abad I, et al. Diagnósticos al alta hospitalaria de las personas inmigrantes en la ciudad de Valencia (2001–2002). *Rev. Esp Salud Pública.* 2003;77:713–23.
- Cots F, Castells X, Olle C, et al. Perfil de la casuística hospitalaria de la población inmigrante en Barcelona. *Gac Sanit.* 2002;16:376–84.
- Delgado M. La fecundidad en España a fines del siglo xx. *Sistema. Rev Cienc Soc.* 2003;175–176:51–66.
- Padrón Municipal 1996–2006. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [Citado el 1 de enero de 2009.] Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
- Donders AR, Van der Heijden GJ, Stijnen T, et al. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:1087–91.
- Eastern Region Public Health Observatory. INPHORM 6: Standardisation. *Erpho* 2005;6. [Citado el 1 de enero de 2009.] Disponible en: <http://www.erpho.org.uk/Download/Public/12267/1/INPHORM%206%20FINAL.pdf>
- Hardin JW, Hilbe JM. Generalized linear models and extensions. 2nd ed. Texas: Stata Press; 2007.
- Dupont WD. Statistical modeling for biomedical researchers. A simple introduction to the analysis of complex data. United Kingdom: Cambridge University Press; 2002.
- Gissler M, Pakkanen M, Olausson PO. Fertility and perinatal health among Finnish immigrants in Sweden. *Soc Sci Med.* 2003;57:1443–54.
- David M, Pachaly J, Vetter K. Perinatal outcome in Berlin (Germany) among immigrants from Turkey. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:271–8.
- Olausson PM, Cnattingius S, Goldenberg RL. Determinants of poor pregnancy outcomes among teenagers in Sweden. *Obstet Gynecol.* 1997;89:451–7.
- Olausson PO, Haglund B, Weitof GR, et al. Teenage childbearing and long-term socioeconomic consequences: a case study in Sweden. *Fam Plann Perspect.* 2001;33:70–4.
- Brindis C. Building for the future: adolescent pregnancy prevention. *J Am Med Womens Assoc.* 1999;54:129–32.
- Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España, 1996–2005. *Gac Sanit.* 2008;22:396–403.
- Maroto-Navarro G, Del Mar García-Calvente M, Mateo-Rodríguez I. El reto de la maternidad en España: dificultades sociales y sanitarias. *Gac Sanit.* 2004;18(Suppl 2):13–23.
- Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2002;17:1399–403.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103:51–6.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002;360:151–9.
- Kaplan A. Aculturación de los comportamientos reproductivos en la población migrante senegambiana residente en Cataluña. En: Solas O, Ugalde A, editores. Inmigración, salud y políticas sociales. Granada: EASP; 1997.
- Anuario Estadístico de Extranjería 2001. Madrid: Ministerio de Trabajo e Inmigración. [Citado el 8 de marzo de 2009.] Disponible en: http://extranjeros.mtin.es/es/InformacionEstadistica/Anuarios/Archivos/Anuario2001_ANEXT01.pdf
- Ley Orgánica sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social. L.Nº4/2000 (11 de enero de 2000).

Anexo 4.

Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in Spain: 1996–2005

M Á Luque Fernández,¹ A Bueno Cavanillas,² M Dramaix-Wilmet,³ F S Soria,¹ J de Mata Donado Campos,¹ D H Guibert¹

¹ National Centre for Epidemiology, Field Epidemiology Training Programme, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain; ² Faculty of Medicine, Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Spain; ³ School of Public Health, Department of Biostatistics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Correspondence to: Dr M Á Luque Fernández, National Centre for Epidemiology (Centro Nacional de Epidemiología—CNE), Field Epidemiology Training Programme (FETP), Carlos III Institute of Health, C/Sinesio Delgado 6, Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain; fmguelangel@isciii.es

Accepted 8 January 2009

ABSTRACT

Background: In Europe, different studies forecast an increase in maternal mortality in the coming years, associated with advanced maternal age and delay in maternity. This study aims to analyse the age-related trend in the maternal mortality ratio among mothers in Spain for the decade 1996–2005, and to describe the causes of death and associated sociodemographic factors for the years with highest mortality.

Methods: An ecological study on trends, for the age-related trend in the maternal mortality ratio; an indirect standardisation and Poisson regression model was used. For the description of the causes of death, a cross-sectional study was used.

Results: Prevalence of live births among mothers aged 35 years and over was 15% higher in Spain than in Europe. The maternal mortality rate increased by 20% (standardised mortality ratio of 1.2, 95% CI 0.9 to 1.4) in 2005 with respect to 1996. The age-related risk of maternal mortality was three times higher (relative risk of 2.90, 95% CI 2.01 to 4.06) among mothers aged 35–44 years versus those aged under 35 years. The highest mortality was detected during 2003–2004. The risk of maternal mortality was higher in foreign mothers.

Conclusion: This study confirms that there was a change in the maternal mortality trend characterised by an increase in deaths, associated with advanced maternal age, as well as an increase in the prevalence of live births among mothers aged 35 years and over. This change in pattern identifies the need to intensify maternal mortality surveillance by collecting the necessary set of variables that allows investigation of the causes and determinant factors underlying deaths.

In 2006, with a mean of 1.3 children per woman of reproductive age, Spain ranked among the group of countries with the lowest total fertility rates in the world, only ahead of the Ukraine and Greece (among others) with 1.1 and 1.2 children per woman respectively. In the last 20 years, despite the low fertility, the number of pregnancies among women aged over 35 years has been rising progressively, accounting for 21.2% of births in 2006.¹ This important increase in fertility among women aged over 35 years has been accompanied by higher foeto-neonatal morbidity and mortality, which becomes extremely marked from age 40 years onwards.^{1–3} Similarly, the delay in maternity and the progressive rise in maternal age at date of birth have also resulted in higher female morbidity and mortality. Advanced maternal age has been associated with a higher risk of death^{4–5} and an increased risk of

delivery by caesarean section during the birth process.^{6–8} Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death, strongly related to the quality of the healthcare system and economic and social factors.^{9–11} The quality of healthcare and maternal care furnished to pregnant women is an element that may account for the differences between rates.^{12–13} In Spain, a study into the maternal mortality trend for the period 1980–1992 reported a certain stabilisation in the maternal mortality ratio; even so, the authors of this study forecast an increase in maternal mortality for the year 2000, associated with advanced maternal age and delay in maternity.¹⁴ Although this increase has also been forecast for France and England for 2005,¹⁵ there are no comparative analysis data available for the prevalence of pregnancies among women aged 35 years and over in Spain versus Europe, and the maternal mortality trend in Spain needs to be reassessed, as does the impact of advanced age on this trend. Accordingly, this study sought to: compare the prevalence of live births among mothers aged 35 years and over in Spain versus Europe during the last 5 years of the study period, 2000–2005; analyse the age-related trend in the maternal mortality ratio among mothers in Spain for the decade 1996–2005; and describe the causes of death and associated sociodemographic factors for the years with highest mortality.

METHODS

An ecological study on trends, using aggregate data for the maternal mortality trend during the period 1996–2005; and cross-sectional analysis using individual data to ascertain causes of maternal death and associated sociodemographic factors during 2003–2004.

Data source

Data on Europe were drawn from the European Statistics Office (Eurostat). Eurostat calculates the European aggregates on the basis of the data collected from the National Statistical Offices.¹⁶ Data on Spain were drawn from the National Statistics Institute (INE); we used the movement of natural persons (MNP) and death statistics broken down by cause of death.¹⁷

Description of variables

The total births by mother's age in Europe, for 2000 to 2005 obtained from Eurostat, were used to

Research report

Table 1 Prevalence of live births among women aged 35 years and over for 15 European countries (EU15), 2000–2005

Countries (EU15)	LBMA ≥35 years (n)	Total live births (N)	Prevalence % (P)	Difference in P	Prevalence ratio
Italy	750 190	3 176 749	23.6	4.6	1.24*
Ireland	83 441	355 940	23.4	4.4	1.23*
Spain	566 354	2 585 701	21.9	2.9	1.15*
Sweden	110 412	579 153	19.1	0.1	1.01**
Netherlands	228 506	1 193 527	19.1	0.1	1.01**
Luxembourg	6103	32 616	18.7	−0.3	0.98*
Germany	797 526	4 318 210	18.5	−0.5	0.97*
Finland	62 703	340 619	18.4	−0.6	0.97*
United Kingdom	757 974	4 150 737	18.3	−0.7	0.97*
Austria	72 212	404 309	17.8	−1.2	0.94*
France	786 333	4 807 827	16.3	−2.7	0.86*
Greece	101 912	626 738	16.2	−2.8	0.85*
Denmark	62 301	390 264	16.0	−3.0	0.84*
Portugal	100 083	678 359	14.8	−4.2	0.78*
Belgium†	—	—	—	—	—
Total (EU15) (Reference)	4 486 050	23 640 749	19.0	Reference	Reference

LBMA, live births with maternal age ≥35 years old.

*p-Value <0.01.

†No data.

Source: Eurostat, in-house.

3

describe the prevalence of births among women aged 35 years and over for 15 European countries. The variables used to

describe the maternal mortality trend in Spain were the total number of births and maternal deaths by mother’s age at the date of birth for each year of the study period, obtained from the MNP. The definition of maternal mortality used was that proposed by the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), that is “the death of a woman while pregnant or within 42 days of termination of pregnancy, irrespective of the duration and site of the pregnancy, from any cause related to or aggravated by the pregnancy or its management, but not from accidental or incidental causes”.¹⁸ The maternal mortality ratio was calculated as the rate between maternal deaths observed for any given year and total live births for this same year expressed per 100 000 newborns; it thus represents the risk of maternal death with respect to the number of newborns. The number of live births used in the denominator is an approximation of the population of pregnant women who are at risk of a maternal death.¹⁹ For the individual description of sociodemographic factors related to maternal deaths, the following variables were used: age; province of birth and death registration; and finally, the ICD-10 diagnostic code of cause of death, obtained from the register of deaths statistics broken down by cause of death.

Statistical analysis

The median, the interquartile range and the 5th and 95th percentiles were used for the description of maternal deaths. Considering maternal death as a rare event, and assuming that the maternal mortality ratio follows a Poisson distribution, maternal mortality ratios were calculated together with their respective 95% confidence intervals.

The trend in observed *vis-à-vis* expected deaths for each year of study was represented graphically in accordance with a Poisson distribution. The trend in mortality ratios was also represented graphically. A χ^2 test for trend was applied to the ratios and, using linear adjustment by the least squares method, a trend line was added to the figure, accompanied by the formula of the equation of the straight line and the coefficient of determination (R^2).

To confirm the trend in the series, standardised mortality ratios were calculated using the indirect method and taking 1996 as reference. Subsequently, in view of the small number of events that occur annually, the mortality ratios of the two quinquennia of the series were calculated in order to give more consistency to the analysis of the series. Using indirect standardisation and taking the 5-year period from 1996 to 2000 as reference, the standardised mortality ratio for the 5-year period 2001–2005 was then calculated.²⁰

To analyse risk of death in terms of maternal age, the age-related mortality rates categorised in three groups (≤ 34 , 35–44 and ≥ 45 years) were graphically represented (for the whole study period). A χ^2 test for trend was applied to the ratios and, lastly, a model with an exponential fit was depicted in the figure with its respective equation and coefficient of determination.

An exact Poisson regression was used to estimate the maternal age-related risk of death, adjusted for the study period. The explanatory model used was as follows:

$$MMR = \beta_0 + \beta_1 * \text{Period (continuous variable)} + \beta_2 * \text{Age (categorical variable)}$$

The statistical test of deviance was used to estimate goodness-of-fit, and an analysis of standardised Pearson residuals was performed.

Finally, after identifying the years with highest mortality, the sociodemographic factors related to maternal deaths were described individually. The statistical software program used was Stata v.10 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

The prevalence of live births among women aged 35 years and over in Spain was 15% higher than in the European Union (EU15) over the 5-year period 2000–2005. Along with Ireland and Italy, Spain registered the highest prevalence; Portugal was the country with the lowest prevalence (table 1).

During the period 1996–2005, there were 148 maternal deaths in Spain. The descriptive analysis revealed an annual median of 15 deaths for the study period, with an interquartile range of 7,

Table 2 Maternal mortality ratios and standardized mortality ratios in Spain (n: 148 maternal deaths; n = 4 062 685 live births), 1996–2005

Years/period	OMD	NLB	MMR (95% CI)	EMD	SMR	p-Value
1996	11	362 626	3.0 (1.7 to 5.5)	Reference	Reference	0.079*
1997	8	369 035	2.2 (1.1 to 4.3)	11	0.7 (0.5 to 1.1)	
1998	10	365 193	2.7 (1.5 to 5.1)	11	0.9 (0.6 to 1.3)	
1999	15	380 130	4.0 (2.4 to 6.5)	11	1.3 (0.9 to 1.7)	
2000	14	397 632	3.5 (2.1 to 5.9)	12	1.2 (0.9 to 1.6)	
2001	17	406 380	4.2 (2.6 to 6.7)	12	1.4 (0.9 to 1.8)	
2002	14	418 846	3.3 (2.0 to 5.6)	13	1.1 (0.8 to 1.5)	
2003	20	441 881	4.5 (2.9 to 7.0)	13	1.5 (1.2 to 1.9)	
2004	21	454 591	4.6 (3.0 to 7.1)	14	1.5 (1.2 to 2.0)	
2005	18	466 371	3.9 (2.4 to 6.1)	14	1.3 (0.9 to 1.7)	
1996–2000	58	1 874 616	3.1 (2.4 to 4.0)	Reference	Reference	0.089**
2001–2005	90	2 188 069	4.1 (3.3 to 5.1)	77	1.2 (0.9 to 1.4)	

EMD, expected maternal deaths; MMR, maternal mortality ratio; NLB, number of live births; OMD, observed maternal deaths; SMR, standardised mortality ratio.

*Trend χ^2 .

** χ^2 for unequal rates.

Source: INE, in-house.

and 5th and 95th percentile of 8 and 21 deaths respectively. The maternal mortality ratio for the period was 3.6 (95% CI 3.1 to 4.3) women per 100 000 live births. Taking 1996 as reference, the standardised mortality ratio displayed an upward trend at the limit of significance ($p = 0.079$). Maternal deaths increased by 55% in the period 2001–2005 compared with 1996–2000 (table 2).

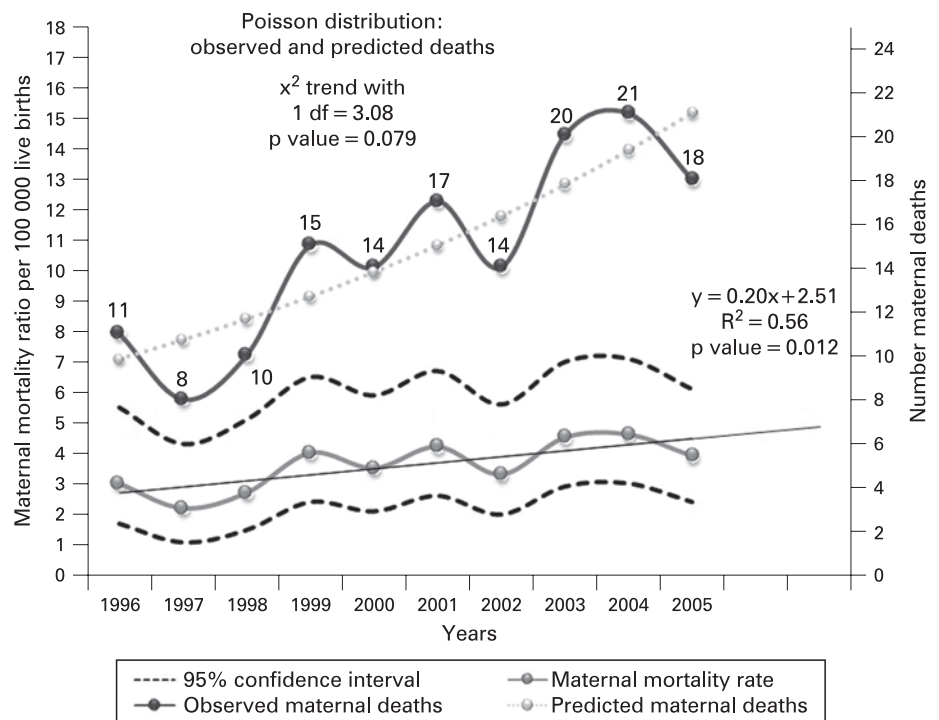
The maternal mortality ratio for the study period reflected linear growth ($p = 0.012$) (fig 1) and indicated 2 years with highest mortality. The maternal mortality represented a 50% increase mortality in 2003 and 2004, taking 1996 as reference (table 2).

Across the entire study period, the curve that best explained the trend in maternal age-related mortality ratios was that which depicted exponential growth (fig 2).

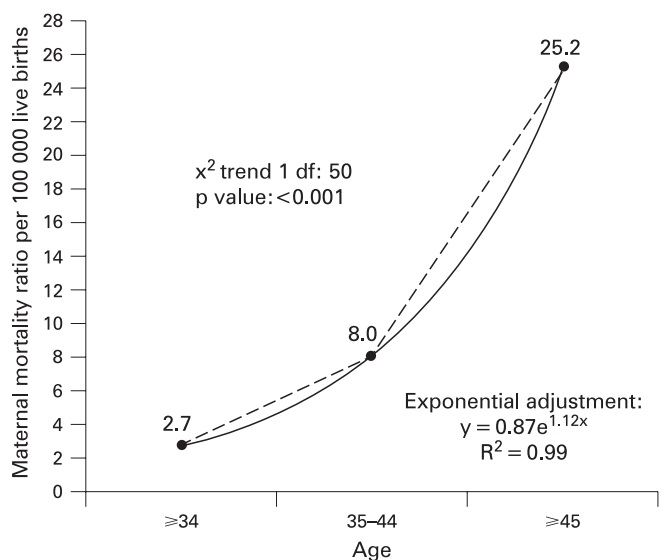
Adjusted for the study period, the maternal age group ranging from 35 to 44 years displayed a 2.9-fold higher risk of death compared with the 34 years and under age group. This higher risk rose to as much as 89.2-fold in the case of the 45 years and over age group (table 3).

Age-related sociodemographic characteristics, nationality (Spanish versus foreign), province of death and cause of death in respect of the 41 mothers who died in the 2 years that registered the highest mortality (2003–2004) are summarised in table 4. It should be stressed here that 32% of deaths were of foreign origin, 57% were aged 35 years and over, and 20% of deaths occurred in only one province (Málaga). The mortality risk in Málaga, taking the maternal mortality ratio of other provinces as reference was 6 times higher (rate ratio 6.4, 95% CI 2.6 to 14.2), and the mortality risk of death for foreign mothers, taking national mothers as reference, was 3.1 times higher (rate

Figure 1 Annual trend in the absolute number of deaths and maternal mortality ratios for the period 1996–2005 (n = 148).



Research report



Data source: national statistics institute (instituto nacional de Estadística-INE). In-house

Figure 2 Age-related maternal mortality ratio for the period 1996–2005 (n = 148).

ratio 3.1, 95% CI 1.5 to 6.1). The number of maternal deaths by provinces in Spain for the period 2003–2004 were: Alicante (3), Almeria (1), Asturias (3), Badajoz (1), Balearic Isles (1), Barcelona (5), Cadiz (1), Ceuta (1), Jaén (2), Las Palmas (1), Lleida (1), Madrid (5), Málaga (8), Murcia (1), Santa Cruz de Tenerife (2), Seville (1), Pontevedra (1), Valladolid (1), Zaragoza (1) (fig 3). The groups O10–O16 and O85–O92 constitute 48.7% of all deaths in the years 2003 and 2004. In the first group, pre-eclampsia/eclampsia accounts for 90% (9 deaths) of the deaths and embolism (amniotic fluid (4 deaths), the blood clot in obstetrics (3 deaths) and other obstetric embolism (1 death)) accounts for 80% of deaths in the second group.

CONCLUSIONS

From 1930 to the 1980s, the maternal mortality ratio registered a clear decline in most European countries, with it then remaining stable in the following years.^{21 22} In the 1990s, different authors forecast a rise in the maternal mortality ratio by the beginning of the 21st century, specifically in Spain, France and the United Kingdom.^{14 15} In line with these forecasts, the results of this study confirm a change in the maternal mortality trend in Spain over the decade 1996–2005.

In Spain, the risk of maternal mortality grew exponentially with mothers’ age over the decade 1996–2005. This is the first time that a study has drawn attention to the high percentage of maternal deaths among the foreign population in Spain (32% of total deaths during the 2-year period from 2003 to 2004). In this respect, other studies have identified women of advanced reproductive age and immigrants from developing countries as risk groups for maternal mortality.^{15 15} However, the data yielded by our study do not enable us to specify what percentage of the figure of 32% recorded for deaths among foreign mothers is attributable to mothers from developing countries. In this connection, a study on maternal mortality in Europe highlights the fact that there is a wide disparity between migrants from developing countries and the native population in terms of access to health. Communication problems between health professionals and immigrant patients have been postulated as being a key factor underlying this problem.²³

Table 3 Maternal mortality ratios according to maternal age and study period (n = 148 maternal deaths), 1996–2005

	Coefficient (standard error)	RR (95% CI)*	p-Value
Period 1996–2005	0.04 (0.03)	1.04 (0.98 to 1.10)	0.181
Maternal age (years)			<0.001
35–44 vs ≤34	1.05 (0.18)	2.90 (2.01 to 4.06)	
≥45 vs ≤34	4.50 (0.42)	89.2 (39.04 to 203.85)	

*Relative risk. Goodness-of-fit χ^2 26.7, p = 0.421.

According to Eurostat data, the mean age of first pregnancy in most European countries is rising.¹⁶ The determinants of this process can be explained by the social, economic and cultural changes that took place in western societies in the last third of the 20th century. Specifically, here in Spain, the lack of conciliation between professional and family life, absence of protective policies during years of maternity and the progressive medicalisation of pregnancy and birth have been suggested as determinants of the increase in the mean age of mothers at first pregnancy.²⁴ Furthermore, the development of assisted reproduction techniques, different prenatal diagnostic tests, legal termination of pregnancy after prenatal diagnosis of congenital defects²⁵ and delivery by caesarean section with enhanced safety for mother and fetus have brought greater guarantees of safety for couples who can now delay maternity with a certain degree of tranquillity.²⁶

This would account for the fact that Spain and Italy, with some of the lowest total fertility rates in Europe (a mean of 1.2–1.3 children per woman of reproductive age),¹⁶ are the two countries that have the highest number of assisted reproduction clinics (115 and 182 respectively) and register the highest prevalence of births among women aged 35 years and over in Europe.²⁷ This change in the fertility pattern has led some authors to forecast future rises in maternal mortality.^{15 22}

The individual descriptive analysis of maternal deaths that occurred during the 2-year period with the highest mortality (2003–2004) has enabled a cluster of deaths to be located in one Spanish province. Confidential surveys conducted in France, the United Kingdom and Holland in the 1990s estimated that the proportion of maternal deaths that did not benefit from an optimal level of care accounted for 50–80% of the cases reviewed.^{28–30} Accordingly, this is a factor that might well explain the difference in maternal mortality between regions.

This is why confidential investigations into maternal death are indispensable in furnishing a more reliable image of what is in fact happening. Such research requires every effort to be made to gather comprehensive data on all the possible variables underlying the event. Individualised nationwide studies on maternal deaths started being conducted in the United Kingdom in 1952 and in The Netherlands shortly thereafter.^{13 31}

Insofar as the limitations of this study are concerned, it must be stressed that, when one talks of risk of maternal mortality associated with age, this is not interpretable at an individual level: to do so, would be to fall foul of an ecological fallacy. Different authors have highlighted problems of under-registration and under-reporting of maternal deaths in different European countries and Spain,³² and so the results of our study could be underestimated. One must be prudent when it comes to interpreting the results in view of the fact that probability distributions for infrequent events increase the risk of type 1 error and, at times, yield p-values that are difficult to interpret. To solve this problem when analysing the data, we therefore



Figure 3 Maternal mortality by province of death in Spain (n = 41), 2003–2004.

endeavoured to lend the results greater consistency by adding maternal deaths for periods of 5 years in order to perform 5-yearly comparisons. Prudence is also called for when it comes to interpreting the mortality cluster detected. For a correct interpretation, one would have to have access to a longer time series. Similarly, it is highly likely that most of the clusters of adverse results in reproductive health are random events: only a very small proportion are caused by environmental agents, which could be identified by exhaustive epidemiological research.^{33 34}

The change in the maternal mortality pattern detected marked by a rising trend and increased risk at advanced maternal ages, the detection of a cluster with geographical excess mortality plus the high prevalence of pregnancies among women aged 35 years and over in Spain versus other European countries justify the need for more intense and detailed epidemiological surveillance of a preventable phenomenon. It would be desirable to conduct an assessment of under-registration and under-reporting, implement active surveillance to put a halt to geographical clusters, use qualitative surveys for analysis of the socioeconomic and healthcare circumstances surrounding deaths and perform comparative quantitative analyses in the European sphere, both national and regional. These measures would be invaluable for in-depth understanding

and characterisation of a preventable phenomenon such as maternal death.

Acknowledgements: MALF designed the study. All authors analysed and interpreted the data. MALF wrote the manuscript. All authors conducted background literature reviews and edited the paper.

Funding: None.

Competing interests: None.

REFERENCES

1. **Luque Fernández MA.** [Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain (1996–2005).] *Gac Sanit* 2008;**22**:396–403.
2. **Nabukera S,** Wingate MS, Alexander GR, *et al.* First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med* 2006;**51**:676–82.
3. **Jacobsson B,** Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;**104**:727–33.
4. **Seoud MA,** Nassar AH, Usta IM, *et al.* Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;**19**:1–8.
5. **Diejomaoh MF,** Al-Shamali IA, Al-Kandari, *et al.* The reproductive performance of women at 40 years and over. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**126**:33–8.
6. **Martínez-Frías ML,** Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, *et al.* Evolución secular y por autonomías de la frecuencia de tratamientos de fertilidad, partos múltiples y cesáreas en España. *Med Clin (Barc)* 2005;**124**:132–9.
7. **Ecker JL,** Chen KT, Cohen AP, *et al.* Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:883–7.

Research report

Table 4 Maternal mortality ratios, sociodemographic characteristics and causes of death as per ICD-10 in Spain (n = 41 maternal deaths; n = 896 472 live births), 2003–2004

Variables	N (%)	TLB (n)	MMR (95% CI)
Province of death			
Málaga	8 (19.5)	32 450	24.6 (10.6 to 48.6)
Others*	33 (80.5)	864 022	3.8 (2.6 to 5.3)
Age (years)			
≤ 34	18 (43.9)	746 771	2.4 (1.4 to 3.8)
35–44	21 (51.2)	149 049	14.1 (0.9 to 21.5)
≥ 45	2 (4.9)	652	306.7 (34.4 to 1170.0)
Nationality			
Foreign nationals	13 (31.7)	116 661	10.1 (0.6 to 1.9)
Spanish nationals	28 (68.3)	779 811	3.6 (2.4 to 5.2)
ICD-10 cause			
Pregnancy with abortive outcome (O00–O08)	4 (9.7)	896 472	0.4 (0.1 to 1.1)
Oedema, proteinuria and hypertensive disorders in pregnancy, childbirth and the puerperium (O10–O16)	10 (24.4)	896 472	1.1 (0.5 to 2.0)
Maternal care related to the fetus and amniotic cavity and possible delivery problems (O30–O48)	5 (12.2)	896 472	0.5 (0.2 to 1.3)
Complications of labour and delivery (O60–O75)	7 (17.1)	896 472	0.7 (0.3 to 1.6)
Complications predominantly related to the puerperium (O85–O92)	10 (24.4)	896 472	1.1 (0.5 to 2.0)
Other obstetric conditions, not classified elsewhere (O95–O99)	5 (12.2)	896 472	0.5 (0.2 to 1.3)

TLB, total live births.

*Other province deaths: Alicante, Almeria, Asturias, Badajoz, Balearic Isles, Barcelona, Cadiz, Ceuta, Jaén, Las Palmas, Lleida, Madrid, Murcia, Santa Cruz de Tenerife, Seville, Pontevedra, Valladolid, Zaragoza.

Source: INE, in-house.

- Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol* 2003;**102**:287–93.
- Bouvier-Colle MH, Pequignot F, Jouglu E. Mise au point sur la mortalité maternelle en France: fréquence, tendances et causes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;**30**:768–75.
- Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hershkovitz R, et al. Infertility treatment is an independent risk factor for cesarean section among nulliparous women aged 40 and above. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:888–92.
- Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. *Les morts maternelles en France*. Paris: INSERM, 1994.
- UK Health Department. *Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991–1993*. London: HMSO, 1994.
- Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, et al. Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983–1992. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;**79**:57–62.
- Valero LF, Saénz MC. [Maternal mortality in Spain, 1980–1992. Relationship with birth distributions according to the mother's age.] *Rev Clin Esp* 1997;**197**:764–7.
- Salanave B, Bouvier-Colle MH. The likely increase in maternal mortality rates in the United Kingdom and in France until 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;**10**:418–22.
- EUROSTAT [Database] Statistical Office of the European Communities. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/> (accessed 8 Jul 2008).
- INE [Database]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975–. <http://www.ine.es/inebase/> (accessed 8 Jul 2008).
- WHO. *International classification of diseases*, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 2004.
- WHO. *Maternal mortality in 2005*. Estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. Geneva: World Health Organization, 2007.

What is already known on this subject

- ▶ The delay in maternity and the progressive rise in maternal age at date of birth have resulted in higher female morbidity and mortality. Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death, strongly related to the quality of the healthcare system and economic and social factors.
- ▶ Different studies forecast an increase in maternal mortality, associated with advanced maternal age and delay in maternity in the coming years. The maternal mortality trend in Spain needs to be reassessed, as does the impact of advanced age on this trend.

- Eastern Region Public Health Observatory. INphoRM 6: Standardisation. ERPHO 2005;6. www.erpho.org.uk/Download/Public/12267/1/INPHORM%206%20FINAL.pdf (accessed 4 Dec 2008).
- Schuitemaker NW, Gravenhorst JB, Van Geijn HP, et al. Maternal mortality and its prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;**42**(Suppl):S31–5.
- Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:700–5.
- Schuitemaker NW. Maternal mortality in Europe; present and future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;**86**:129–30.
- Maroto-Navarro G, del Mar Garcia-Calvente M, Mateo-Rodriguez I. The challenge of maternity in Spain: social and health difficulties. *Gac Sanit* 2004;**18**:13–23.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clin (Barc)* 1999;**113**:459–62.
- Sachs BP, Castro MA, Frigoletto F. The risk of lowering the cesarean-delivery rate. *N Engl J Med* 1999;**340**:54–7.
- Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005;**20**:1158–76.
- Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France. Medical Experts Committee. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;**58**:3–7.
- Benbow A, Maresh M. Reducing maternal mortality: reaudit of recommendations in reports of confidential inquiries into maternal deaths. *BMJ* 1998;**317**:1431–2.
- Wildman K, Bouvier-Colle MH, MOMS Group. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;**111**:164–9.
- UK Health Department. *Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994–1996*. London: HMSO, 1998.
- de Miguel Sesmero JR, Temprano González MR, Muñoz Cacho P, et al. Mortalidad materna en España en el período 1995–1997: resultados de una encuesta hospitalaria. *Prog Obst Ginecol* 2002;**45**:525–34.
- Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR Recomm Rep* 1990;**39**(RR-11):1–23.
- Niyonsenga T, De Wals P. A method for the follow-up of clusters of adverse reproductive outcomes. *Eur J Epidemiol* 1999;**15**:833–7.

What this study adds

- ▶ A change in the maternal mortality pattern in Spain marked by a rising trend and an increased risk at advanced maternal ages, the detection of a cluster with geographical excess mortality plus the high prevalence of pregnancies among women aged 35 years and over in Spain versus other European countries.
- ▶ This pattern change poses the need to intensify maternal mortality surveillance in Spain by collecting the necessary set of variables that allows investigation of the causes and determinant factors underlying deaths. Active surveillance should be implemented to put a halt to geographical clusters, qualitative surveys used for analysis of the socioeconomic and healthcare circumstances surrounding deaths, and comparative quantitative analyses performed in the European sphere, both national and regional. These measures would be invaluable for in-depth understanding and characterisation of a preventable phenomenon such as maternal death.

Anexo 5.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Excess of maternal mortality in foreign nationalities in Spain, 1999–2006

Miguel Ángel Luque Fernández^{a,*}, Aurora Bueno Cavanillas^b, Salvador de Mateo^c

^a National Centre for Epidemiology (Centro Nacional de Epidemiología - CNE), Field Epidemiology Training Program (FETP), Carlos III Institute of Health, C/Sinesio Delgado 6, Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain

^b Faculty of Medicine, Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Spain, Avenida de Madrid, 11. 18012, Granada, Spain

^c National Centre for Epidemiology (Centro Nacional de Epidemiología - CNE), Carlos III Institute of Health, C/Sinesio Delgado 6, Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 June 2009

Received in revised form 13 December 2009

Accepted 21 December 2009

Keywords:

Maternal mortality

Ethnic groups

Outcome assessment

Spain

Epidemiology

ABSTRACT

Objective: This study aimed to compare maternal mortality by province, autonomous region and mother's country of birth in Spain during 1999–2006.

Study design: A cross-sectional ecological study with all live births and maternal mortality cases occurring during 1999–2006 in Spain was done. Data were drawn from the National Statistics Institute (INE) and we used the Movement of Natural Persons (MNP) and death statistics broken down by cause of death. Maternal mortality rates by province, autonomous region and mother's country of birth were calculated. To compare maternal mortality by province, standardised mortality ratios were calculated using an indirect standardisation. The risk of maternal death by autonomous region, age and mother's country of birth was calculated by a Poisson regression.

Results: Sub-Saharan nationalities present the highest maternal mortality rates. Adjusted by age and autonomous region, foreign nationalities had 67% higher risk of maternal mortality (RR = 1.67; 95%CI = 1.22–2.33). Adjusted by mother's country of birth and age, two autonomous regions had a significant mortality excess: Andalusia (RR = 1.84; 95%CI = 1.32–2.57) and Asturias (RR = 2.78; 95%CI = 1.24–6.24).

Conclusion: This study shows inequalities in maternal mortality by province, autonomous region and mother's country of birth in Spain. It would be desirable to implement a maternal mortality active surveillance system and the use of confidential qualitative surveys for analysis of socio-economic and healthcare circumstances surrounding deaths. These measures would be invaluable for in-depth understanding and characterisation of a preventable phenomenon such as maternal death.

© 2010 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

In 2006, with a mean of 1.3 children per woman of reproductive age, Spain ranked among the group of countries with the lowest total fertility rates in the world, only ahead of the Ukraine and Greece (among others) with 1.1 and 1.2 children per woman respectively. In the last 20 years, despite the low fertility, the number of pregnancies among women aged over 35 years has been rising progressively, accounting for 21.2% of births in 2006 [1]. This important increase in fertility among women aged over 35 years has been accompanied by a higher fetal and neonatal morbidity and mortality, becoming extremely marked from age 40 years onwards [1–3]. Similarly, the delay in maternity and the progressive rise in maternal age at date of birth have also resulted in higher female morbidity and mortality. Advanced maternal age

has been associated with a higher risk of death and an increased risk of delivery by caesarean section during the birth process [4–8]. Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death, strongly related to the quality of the healthcare system and economic and social factors [9–11]. The quality of healthcare and maternal care furnished to pregnant women is an element that may account for the differences between rates [12,13].

In Spain, a study conducted into the maternal mortality trend for the period 1980–1992 reported a certain stabilisation in the maternal mortality ratio, but even so the authors of this study forecast an increase in maternal mortality for the year 2000, associated with advanced maternal age and delay in maternity [14]. This increase has also been forecast for France and England for 2005 [15]. A recent study confirmed the increase of maternal mortality associated with advanced maternal age in Spain during 1996–2005. In addition, it has demonstrated an excess mortality during 2003–04 in one province and in foreign mothers [16]. Accordingly, this study aims to confirm these results with a longer time period. The objective is to compare maternal mortality by province,

* Corresponding author. Tel.: +34 627968696, fax: +34 913877815.

E-mail addresses: fmiguelangel@isciii.es, watzilei@hotmail.com
(M. Á. Luque Fernández).

autonomous region and mother's country of birth in Spain during 1999–2006.

2. Materials and methods

2.1. Study design and population

A cross-sectional ecological study with all live births and maternal mortality cases occurring during 1999–2006 in Spain was done.

2.2. Data source

Data for this population analysis were drawn from the National Statistics Institute (INE) in Spain; we used the Movement of Natural Persons (MNP) and death statistics broken down by cause of death [17].

2.3. Description of variables

The data obtained from INE were aggregate by autonomous region of maternal death, mother's age and country of birth. We

obtained the data of live births from the MNP and data of maternal deaths from deaths statistics broken down by cause of death. The variables under study were: mother's age, mother's country of birth, province and autonomous region and the cause of death by the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Maternal age was categorized into four groups (≤ 19 , 20–29, 30–39 and ≥ 40). Mothers' country of birth for descriptive analyses were aggregated into macro-regions (Sub-Saharan Africa, Latin America & the Caribbean, Asia, North Africa and Europe included Spanish mothers) [18] and for multivariable analysis of the data have been dichotomized into foreign and Spanish mothers. The definition of maternal mortality used was that proposed by the ICD-10, i.e., "the death of a woman while pregnant or within 42 days of termination of pregnancy, irrespective of the duration and site of the pregnancy, from any cause related to or aggravated by the pregnancy or its management, but not from accidental or incidental causes" [19].

2.4. Statistical analysis

Maternal mortality ratios (MMRs) were calculated as the rate between maternal deaths observed for the period and total live

Table 1
Descriptive analyses of maternal mortality rate by age, nationality, autonomous region and ICD-10 cause, Spain 1999–2006 (n=133 deaths).

Variables	Deaths, n (%)	Total live births (n)	per 105 live births (95% CI) ^a		
Age (years)	≤ 19	2 (1.5)	98,282	2.03 (0.24–7.35)	
	20–29	36 (27.1)	1,250,968	2.88 (2.00–3.98)	
	30–39	77 (57.9)	1,992,902	3.86 (3.05–4.83)	
	≥ 40	18 (13.5)	106,636	16.88 (10.00–26.68)	
Mothers' country of birth aggregated by regions	Sub-Saharan Africa	5 (3.7)	11,490	43.52 (14.13–101.60)	
	Latin America & The Caribbean	12 (9.0)	107,271	11.20 (5.80–19.54)	
	Asia	2 (1.5)	18,597	10.75 (1.30–38.85)	
	Europe	113 (85.0)	3,071,121	3.68 (3.03–4.42)	
	North Africa	1 (0.7)	83,026	1.20 (0.03–6.71)	
	Other countries ^b	0	157,283	–	
Autonomous region	Ceuta	1 (0.7)	9300	10.75 (0.27–59.91)	
	Asturias	6 (4.5)	56,979	10.53 (3.86–22.92)	
	Andalucía	46 (34.6)	688,098	6.70 (4.90–8.91)	
	Canarias	9 (6.8)	154,873	5.81 (2.65–11.03)	
	Baleares	4 (3.0)	82,322	4.86 (1.32–12.44)	
	Aragón	4 (3.0)	86,902	4.60 (1.25–11.78)	
	Extremadura	3 (2.2)	79,820	3.76 (0.77–11.00)	
	Cataluña	20 (15.0)	571,138	3.50 (2.14–5.40)	
	Castilla y León	5 (3.7)	147,736	3.38 (1.10–7.89)	
	Murcia	4 (3.0)	126,669	3.16 (0.86–8.08)	
	Valencia	10 (7.5)	365,889	2.73 (1.31–5.02)	
	Madrid	14 (10.5)	513,792	2.72 (1.50–4.57)	
	Cantabria	1 (0.7)	37,120	2.69 (0.06–15.01)	
	Navarra	1 (0.7)	47,378	2.11 (0.05–11.76)	
	Galicia	3 (2.2)	160,926	1.86 (0.38–5.49)	
	Castilla La Mancha	1 (0.7)	138,555	0.72 (0.02–4.02)	
	País Vasco	1 (0.7)	150,071	0.66 (0.01–3.71)	
Rioja	0	21,283	–		
Melilla	0	9937	–		
ICD-10 cause	Pregnancy with abortive outcome	000–008	13 (9.8)	3,448,788	0.37 (0.20–0.64)
	Oedema, proteinuria and hypertensive disorders in pregnancy, childbirth and the puerperium	010–016	30 (22.6)	3,448,788	0.87 (0.58–1.24)
	Other maternal disorders predominantly related to pregnancy	020–029	1 (0.8)	3,448,788	0.02 (0.00–0.16)
	Maternal care related to the foetus and amniotic cavity and possible delivery problems	030–048	18 (13.5)	3,448,788	0.52 (0.30–0.82)
	Complications of labour and delivery	060–075	29 (21.8)	3,448,788	0.84 (0.56–1.21)
	Delivery	080–084	–	–	–
	Complications predominantly related to the puerperium	085–092	31 (23.3)	3,448,788	0.90 (0.61–1.28)
Other obstetric conditions, not classified elsewhere	095–099	11 (8.3)	3,448,788	0.32 (0.16–0.57)	

Source: INE, in-house.

^a Fisher's exact test.

^b 170 nationalities without maternal death cases.

births for this same period, expressed per 100,000 live births; the MMR thus represents the risk of maternal death with respect to the number of live births. The number of live births used in the denominator is an approximation of the population of pregnant women who are at risk of a maternal death [20]. MMRs follow a Poisson distribution and were calculated together with their respective 95% exact confidence intervals (95%CI).

To compare maternal mortality by province, standardised mortality ratios (SMRs) were calculated using the indirect method. SMRs were estimated as the ratio of observed deaths to those expected. Expected numbers of deaths in each province were obtained by multiplying each age group stratum's population by the age-specific MMR for the whole of Spain [21]. In order to determine the statistical significance of the SMR and compute the 95%CI, exact methods were applied. A map with SMRs by province was presented.

The risk of maternal death by autonomous region, age and dichotomized mothers' country of birth were calculated by a generalized linear model with family Poisson and link log [22]. For autonomous regions a deviance contrast was used in order to compare each autonomous region to the whole country. Relative risks were derived from the models with their exact 95%CI. To compensate for over-dispersion, standard errors were scaled using the square root of the Pearson χ^2 dispersion. The goodness-of-fit was evaluated using the test based on deviance and a graphical analysis of Anscombe residuals by predicts probabilities [23].

The model used was:

$$\text{Maternal deaths} = \ln(\text{live births}) + \text{Age} \times \beta_1 + \text{Nationality} \times \beta_2 + \text{Autonomous regions} \times \beta_3$$

Finally a caterpillar plot by autonomous regions with relative risk of maternal mortality adjusted by age and mother's country of

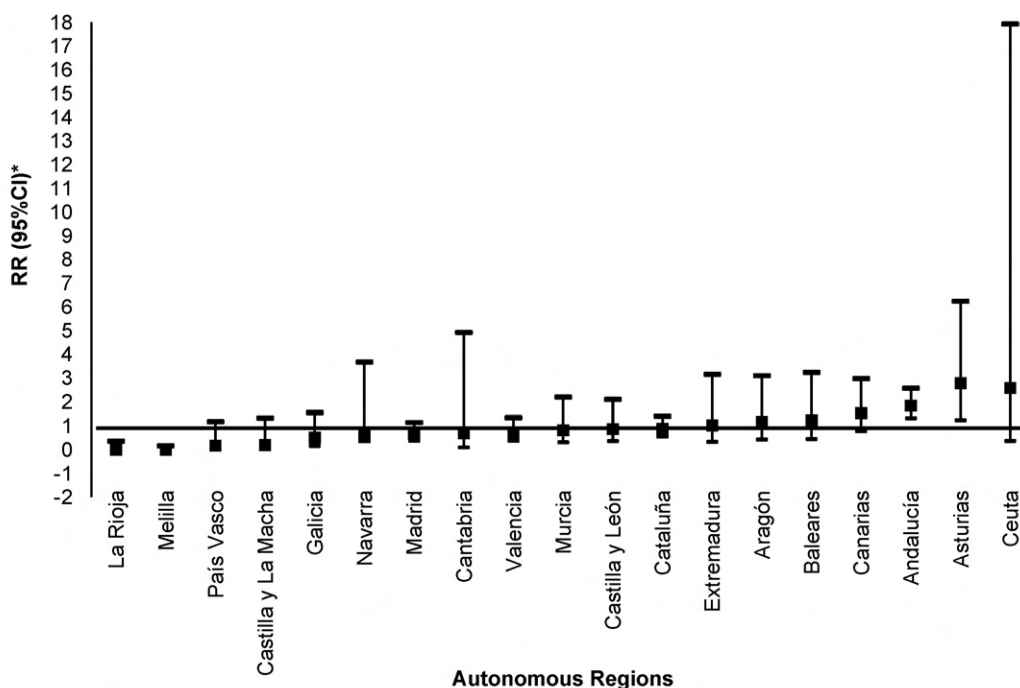
birth was presented. The statistical software used was Stata v.10 (StataCorp., College Station, TX, USA).

3. Results

A descriptive analysis of MMRs by age, autonomous region, mothers' country of birth (aggregated by macro-regions) and cause of death (ICD-10) was done. For country of birth, it is important to highlight that mothers born in Sub-Saharan countries present the highest MMR. With respect to the causes of death, the most frequent cause, with 31 cases (23.3%), was complications of the puerperium (O85–O99) followed by gestational hypertension (O10–O16) with 30 cases (22.6%) and complications of labour and delivery (O60–O75) with 29 cases (21.8%) (Table 1).

Following the recommendations of the Europeristat report to present the distribution of maternal deaths according to obstetric causes, in Spain during 1996–2006 the causes of maternal deaths were: 13 cases (9.7%) of amniotic fluid embolism, 9 (6.7%) of other thromboembolism causes, 30 (22.5%) of complications of hypertension, 11 (8.2%) of haemorrhage, 14 (10.5%) choriamnionitis/sepsis, 13 (9.7%) abortion/ectopic pregnancy, 3 (2.2%) anaesthesia, 3 (2.2%) uterine rupture, 25 (18.8%) other direct causes, 10 (8.2%) indirect cause and 2 (1.5%) unknown.

Fig. 1 shows an unequal distribution of SMRs by provinces in Spain. Maternal death analysis shows a higher risk of mortality among foreign mothers versus Spanish and in women ≥ 40 years old versus ≤ 19 years old. Adjusted by age and autonomous region, foreign nationalities had a 67% higher risk of maternal mortality (Table 2). Adjusted by mother's country of birth and age, two autonomous regions had a significant mortality excess: Andalusia (RR = 1.84; 95%CI = 1.32–2.57) and Asturias (RR = 2.78 95%CI = 1.24–6.24) (Fig. 2). In Andalusia, only two provinces (Huelva and Cordoba) out of seven did not have a mortality excess and two provinces (Almeria and Malaga) had a significant



* Relative Risks adjusted by age and nationality.

Data source: National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística - INE). In-house

Fig. 1. Standardised maternal mortality ratios by province in Spain, 1999–2006 (maternal deaths, n: 133).

yield *p*-values that are difficult to interpret. For a correct interpretation, one would have to access a longer time series but before 1999 the statistics broken down by cause of death did not specify mother's country of birth. Similarly, it is highly likely that most of the spatial clusters of adverse results in reproductive health are random events: only a very small proportion are caused by environmental agents, which could be identified by exhaustive epidemiological research [31,32]. And finally, different authors have highlighted problems of under-registration and under-reporting of maternal deaths in different European countries and Spain: in consequence the SMR estimates in our study could be underestimated [33].

This study shows an excess of maternal mortality in specific provinces and autonomous regions and among foreign mothers in Spain. Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death, strongly related to the quality of the healthcare system and economic and social factors. The quality of healthcare and maternal care furnished to pregnant women is an element that may account for the differences between ratios [12,13]. This situation justifies the need for more intense and detailed epidemiological surveillance of a preventable phenomenon in Spain. In the United States, a pregnancy related mortality surveillance system has been in place since 1987 [25]. In some European countries confidential surveys are carried out to analyse factors related to maternal mortality [12,13,28,30].

In Spain, it would be desirable to implement a maternal mortality active surveillance system and the use of confidential qualitative surveys for analysis of socio-economic and healthcare circumstances surrounding deaths. These measures would be invaluable for in-depth understanding and characterisation of such a preventable phenomenon as maternal death.

Conflicts of interest

None declared.

Acknowledgement

We appreciate the support provided during the investigation to the members of the FETP at the National Centre for Epidemiology in Madrid, Spain.

References

- [1] Luque Fernández MA. Trends in the risk of late foetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain 1996–2005. *Gac Sanit* 2008;22(5):396–403.
- [2] Nabukera S, Wingate MS, Alexander GR, Salihu HM. First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med* 2006;51(9):676–82.
- [3] Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):727–33.
- [4] Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19(1):1–8.
- [5] Diejomaoh MF, Al-Shamali IA, Al-Kandari, Al-Qenae M, Mohd AT. The reproductive performance of women at 40 years and over. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(1):33–8.
- [6] Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G. Secular evolution and evolution according to autonomous communities of the frequency of fertility treatments, multiple deliveries and cesarean sections in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005;124(4):132–9.
- [7] Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES. Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):883–7.
- [8] Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):287–93.
- [9] Bouvier-Colle MH, Pequignot F, Joula E. Mise au point sur la mortalité maternelle en France: fréquence, tendances et causes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30(8):768–75.
- [10] Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Infertility treatment is an independent risk factor for cesarean section among nulliparous women aged 40 and above. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):888–92.
- [11] Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Les morts maternelles en France. Paris: INSERM; 1994.
- [12] UK Health Department. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991–1993. London, HMSO, 1994.
- [13] Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, van Dongen P, van Geijn H, Bennebroek Gravenhorst J. Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983–1992. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79(1):57–62.
- [14] Valero LF, Saenz MC. Maternal mortality in Spain, 1980–1992. Relationship with birth distributions according to the mother's age. *Rev Clin Esp* 1997;197(11):764–7.
- [15] Salanave B, Bouvier-Colle MH. The likely increase in maternal mortality rates in the United Kingdom and in France until 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10(4):418–22.
- [16] Luque Fernandez MA, Bueno Cavanillas A, Dramaix-Wilmet M, Simón Soria F, Donado Campos JD, Herrera Guibert D. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in Spain: 1996–2005. *J Epidemiol Community Health* 2009;63(6):433–8.
- [17] INE [Database]. España: Instituto Nacional de Estadística; 1975. Available: <http://www.ine.es/inebase/>.
- [18] Euro-Peristat. European Perinatal Health Report; 2008. Available: <http://www.europeristat.com>.
- [19] WHO. International classification of diseases, 10th Revision, Geneva: World Health Organization; 2004.
- [20] WHO. Maternal mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. Geneva: World Health Organisation; 2007.
- [21] Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research vol II The design and analysis of cohort studies, 82. IARC Scientific Publications; 1987. pp. 1–406.
- [22] de Mateo S, Regidor E. Standardisation or modelling of mortality rates. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(6):681–2.
- [23] Hardin JW, Hilbe JM. Generalized linear models and extensions, 2nd ed., Texas: Stata Press; 2007.
- [24] Philibert M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Can excess maternal mortality among women of foreign nationality be explained by suboptimal obstetric care? *BJOG* 2008;115(11):1411–8.
- [25] Lang CT, King JC. Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(3):517–31.
- [26] Schuitemaker NW. Maternal mortality in Europe; present and future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86(2):129–30.
- [27] Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France. Medical Experts Committee. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58(1):3–7.
- [28] Benbow A, Maresh M. Reducing maternal mortality: reaudit of recommendations in reports of confidential inquiries into maternal deaths. *BMJ* 1998;317(7170):1431–2.
- [29] Wildman K, Bouvier-Colle MH, MOMS Group. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004;111(2):164–9.
- [30] UK Health Department. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994–1996. London: HMSO; 1998.
- [31] Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR Recomm Rep* 1990;39(RR-11):1–23.
- [32] Niyonsenga T, De Wals P. A method for the follow-up of clusters of adverse reproductive outcomes. *Eur J Epidemiol* 1999;15(9):833–7.
- [33] De Miguel Sesmero JR, Temprano González MR, Muñoz P, et al. Maternal mortality in Spain from 1995–1997. Results of a hospital survey. *Prog Obstet Gynecol* 2002;45(12):535–634.

Anexo 6.

Short Report

Increased risk of maternal deaths associated with foreign origin in Spain: a population based case–control study

Miguel Ángel Luque Fernández¹, Ignacio Gutiérrez Garitano^{2,3},
Aurora Bueno Cavanillas^{4,5,6}

- 1 National Centre for Epidemiology (Centro Nacional de Epidemiología - CNE), Field Epidemiology Training Programme (FETP), Carlos III Institute of Health, C/Sinesio Delgado 6, Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain
 - 2 European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden
 - 3 Department of Epidemiology, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium
 - 4 Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Avenida de Madrid, Granada, Spain
 - 5 Department of Preventive Medicine, San Cecilio University Teaching Hospital, Andalusian Health Service
 - 6 Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Spain
- 20 **Correspondence:** Miguel Ángel Luque Fernández, Avda Monforte de Lemos, 5: Pabellón 12, 28029 Madrid, Spain, tel: +34 62 796 86 96, fax: +34 91 387 78 15, e-mail: fmiguelangel@isciii.es

Received 5 September 2009, accepted 29 December 2009

In Europe, different studies have identified immigrant women coming from developing countries as a risk group for maternal death. In Spain, an ecological study showed higher maternal mortality rates among foreign mothers compared with Spanish mothers during 2003–04. To examine whether the maternal death risk among foreign mothers in Spain is increased, we performed a population-based matched case–control study. Each case of maternal death during 1999–2006 was matched with four mothers who had given birth during the same year the case occurred. The National Statistics Institute provided the data. The variables in the study were maternal age and country of origin. We used a conditional logistic regression analysis. Adjusted by age, the risk of maternal death was 87% higher among foreign mothers. This study confirms that there is an increased risk of maternal death among foreign mothers in Spain. It would be desirable to analyse the socio-economic and healthcare circumstances surrounding the deaths.

Keywords: epidemiology, ethnic groups, maternal age, maternal mortality

Introduction

From 1930 through the 1980s, the maternal mortality ratio registered a clear decline in most European countries, with it then remaining stable in the following years.^{1,2} In the 1990s, different authors forecasted a rise in the maternal mortality ratio by the beginning of the 21st century, specifically in Europe and related to maternal age and immigration.^{3,4} A recent ecological study confirmed a change in the maternal mortality pattern in Spain over the decade, 1996–2005, marked by a rising trend and an increased risk at advanced maternal ages.⁵ This study detected a cluster of maternal mortality from 2003 to 2004, where 32% of maternal deaths occurred among foreign mothers during the 2-year period.⁵ In this respect, other studies have identified women at advanced reproductive age and immigrants coming from developing countries as risk groups for maternal death.^{4,6} However, the data yielded in that study do not enable us to specify what percentage of the 32% recorded for deaths among foreign mothers is attributable to mothers from developing countries. Finally, interpreting aggregated data can result in an ecological fallacy.

To test whether there was an increased risk of maternal death among foreign mothers, this study aimed to compare the risk of maternal death between foreign and Spanish mothers from 1999 to 2006 in Spain.

Methods

We performed a population-based matched case–control study. Cases and controls were taken from a source population of mothers who were pregnant or had given birth during the study period. All maternal deaths (cases) were drawn from the National Register of Death Statistics and broken down by cause of death, based on the death certificate. Codes (O00–O99) of the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), were used to identify all of the maternal deaths that occurred during the study period. The definition of maternal death used was the one proposed by the ICD-10. Controls were drawn from the National Register of Live Births portion of the Natural Population Movement Statistics, for which the official data source is the birth registration form. Both registers are managed by the National Statistics Institute of Spain.⁷

Table 1 Data from a conditional logistic regression of maternal deaths among cases and controls according to maternal age and country of origin, Spain 1999–2006 ($n = 665$, 133 matched sets)

Variables	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI)
Maternal age (years)			
≥40	18 (13.5)	21 (4.0)	4.38 (0.82–23.51)
30–39	77 (58.0)	303 (57.0)	1.24 (0.26–5.88)
20–29	36 (27.0)	199 (37.4)	0.81 (0.16–3.87)
≤19	2 (1.5)	9 (1.7)	1
Maternal country of origin			
Foreign countries	21 (15.8)	52 (9.7)	1.87 (1.04–3.34)
Spain	112 (84.2)	480 (90.2)	1

The variables in the study were maternal age at the moment of birth and maternal country of origin, defined as the mother's country of birth.⁸ Maternal age was categorized in four groups (≤19, 20–29, 30–39 and ≥40 years), and the maternal country of origin was dichotomized as Spain and foreign country.

To increase the power of the study, four controls were matched to each case (1:4). The controls were randomly selected among the mothers who had given birth during the same year the case had occurred.

For statistical analysis, we conducted a description of cases and controls. Results are expressed as mean ± SD. We then performed a univariate analysis, introducing age as a continuous variable to test the effect of age on the risk of maternal death. Finally, we performed a conditional logistic regression of maternal deaths among cases and controls according to maternal age and country of origin. The reference categories were mothers ≤19 years for maternal age and Spain for maternal country of origin. Adjusted matched odds ratios (ORs) were derived from the model with their respective 95% confidence intervals (CIs), and the attributable risk of maternal death was calculated using the following formula⁹: $100 \times (\text{OR} - 1) / \text{OR}$.

The statistical software programme used was Stata v.10 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

We compared 133 cases with 532 controls matched by year (133 matched sets). The mean ages were 33.1 ± 6.3 and 30.8 ± 5.1 years for cases and controls, respectively.

A total of 15.8% ($n = 21$) of cases and 9.7% ($n = 52$) of controls were of foreign nationality. Among the cases (mothers who had died), 12 (57%) originated from Central and South America and 5 (24%) from sub-Saharan Africa. The remaining four (19%) were Ukrainian, English, Moroccan and Chinese.

In the univariate analysis for each year of increased age, the OR for maternal death increased by 8%, and the matched OR was 1.08 (95% CI 1.04–1.12).

Table 1 presents the analysis of maternal death risk adjusted for age and country of origin. In Spain, between 1999 and 2006, the OR of maternal death was 87% higher for foreign mothers compared with Spanish mothers, independent of the mother's age. Finally, the attributable risk of maternal death for foreign mothers was 45.3% (95% CI 2.0–88.8).

Conclusions

The results of this study confirm that there is a higher maternal death risk among foreign mothers in Spain. To our knowledge, this is the first study reporting a higher risk of maternal death

among foreign mothers in Spain at an individual level. This result coincides with different studies from other countries that have identified women of advanced reproductive age and immigrants from developing countries as risk groups for maternal mortality.^{4,6} Two studies conducted in the USA and Europe highlighted the wide disparity between immigrants from developing countries and the native population in terms of access to healthcare.^{10,11} Communication problems between health professionals and immigrant patients have been postulated as being a key factor underlying this problem.¹² Whether maternal country of origin and ethnicity are risk factors themselves for maternal deaths is a matter of debate. Rather, they might simply be a social construct that reflects more meaningful factors such as culture, economics and baseline health.¹⁰

The length of the period studied limits the consistency of the study. This could be addressed by analysing a longer time series; however, maternal nationality was not available in the maternal death statistics, by cause of death before 1999. Nevertheless, we want to highlight the strength of the use of the national registers and the absence of recall bias. Another limitation of the study is the under registration and under-reporting of maternal deaths that authors have highlighted in different European countries.^{12,13}

This study shows an increased risk of maternal death among foreign mothers in Spain. Maternal mortality is regarded as a preventable cause of death that is strongly related to the quality of the healthcare system and economic and social factors. The quality of healthcare and maternal care provided to pregnant women is an element that may account for the differences in maternal deaths.^{14,15}

In Spain, it would be desirable to implement a maternal mortality active surveillance system and the use of confidential qualitative surveys to allow for the analysis of socio-economic and healthcare circumstances surrounding these deaths. In-depth understanding and characterization of a preventable phenomenon, such as maternal death, would contribute to understanding the differences between the groups and to reducing maternal mortality among foreign and Spanish mothers.

Acknowledgements

We appreciate the support provided during the investigation by the members of the Field Epidemiology Training Program (FETP) at the National Centre for Epidemiology in Spain, Madrid.

Conflicts of interest: None declared.

Key points

- In Europe, different studies have identified immigrant women coming from developing countries as a risk group for maternal death. In Spain, an ecological study showed higher maternal mortality rates among foreign mothers compared with Spanish mothers during 2003–04.
- The results of this study confirm, at an individual level, that there was a higher risk of maternal death among foreign mothers in Spain during 1999–2006.
- In Spain, it would be desirable to use qualitative surveys to analyse the socio-economic and healthcare circumstances surrounding these deaths to understand the differences in maternal mortality between the groups.

References

- 1 Schuitemaker NW, Gravenhorst JB, Van Geijn HP, et al. Maternal mortality and its prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42(Suppl.):S31–5.
- 2 Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstet Gynecol* 1995;86:700–5.
- 25 3 Valero LF, Saénz MC. [Maternal mortality in Spain, 1980–1992. *Relationship with birth distributions according to the mother's age*]. *Rev Clin Esp* 1997;197:764–7.
- 4 Salanave B, Bouvier-Colle MH. The likely increase in maternal mortality rates in the United Kingdom and in France until 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10:418–22.
- 5 Luque Fernández MA, Cavanillas AB, Dramaix-Wilmet M, et al. Increase in maternal mortality associated with change in the reproductive pattern in Spain: 1996–2005. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:433–8.
- 6 Philibert M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle MH. Can excess maternal mortality among women of foreign nationality be explained by suboptimal obstetric care? *BJOG* 2008;115:1411–8. 35
- 7 INE [Database]. España: Instituto Nacional de Estadística 1975. Available at: www.ine.es/inebase/ (8 July 2009, date accessed).
- 8 EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report 2008. Available at: www.europeristat.com. (5 December 2009, date accessed). 40
- 9 Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research, Vol. I. The analysis of case-control studies*. Lyon: IARC Scientific Publications No. 32, 1980.
- 10 Lang CT, King JC. Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:517–31. 45
- 11 Schuitemaker NW. Maternal mortality in Europe; present and future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:129–30.
- 12 Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France. *Medical Experts Committee. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:3–7. 50
- 13 De Miguel Sesmero JR, Temprano González MR, Muñoz P, et al. Maternal mortality in Spain from 1995–1997. *Results of a hospital survey. Prog Obstet Gynecol* 2002;45:525–34.
- 14 UK Health Department. *Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991–1993*. London: HMSO, 1994. 55
- 15 Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, et al. Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983–1992. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:57–62. 60